

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ,
ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ

ΜΑΝΤΖΟΥΡΑΤΟΥ ΠΟΛΥΞΕΝΗΣ

2015-2016

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΘΕΜΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

“Εκτίμηση βάσει του CONSORT statement της ποιότητας αναφοράς των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που διερευνούν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νέων αντιπηκτικών έναντι της βαρφαρίνης σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή”

“Assess the reporting quality of randomized controlled clinical trials exploring the efficacy and safety of new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation based on CONSORT statement”

Τριμελής Επιτροπή

Καθηγητής κ. Ζιντζαράς

Καθηγητής κ. Στεφανίδης

Καθηγητής κ. Χατζηγεωργίου

Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ

Καθηγητής κ. Ζιντζαράς



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ. 4
Β. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ. 5
Γ. ΜΕΘΟΔΟΙ	σελ. 9
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ. 11
Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	σελ. 22
ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 23

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ. Μια από τις σημαντικότερες και συχνότερες καρδιακές αρρυθμίες είναι η κολπική μαρμαρυγή. Απαραίτητη είναι η αντιπηκτική αγωγή στην πλειονότητα των ασθενών προκειμένου να προληφθούν θρομβοεμβολικά συμβάματα. Την τελευταία δεκαετία εισήχθησαν στην κλινική πρακτική νεότεροι αντιπηκτικοί παράγοντες που υποστηρίζονται έναντι της βαρφαρίνης με κλινικές μελέτες μεγάλης κλίμακας. Εργαλείο για την αξιολόγηση κλινικών μελετών είναι το CONSORT Statement.

ΣΤΟΧΟΙ. Στόχος της μελέτης μας είναι η αξιολόγηση των κλινικών μελετών σύγκρισης των νεότερων αντιπηκτικών με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

ΜΕΘΟΔΟΙ. Έγινε αναζήτηση των μελετών στο PubMed και αξιολόγησή τους με τη συμπλήρωση του CONSORT Checklist ανάλογα με το αντιπηκτικό της μελέτης και τη βαρύτητα του περιοδικού δημοσίευσής της. Ακολούθησε στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ. Από σύνολο 422 μελετών αξιολογήθηκαν 101 μελέτες. Σε ποσοστό >95% αυτών δίνεται απάντηση στην πλειονότητα των στοιχείων του CONSORT Statement, ενώ σε ιδιαίτερα σημαντικά κλινικά στοιχεία η αναλογία πλησιάζει το 100%. Το 88,8% των περιοδικών όπου δημοσιεύθηκαν οι μελέτες απαιτούσαν εναρμόνιση με το CONSORT Statement, ενώ οι μισές (54,4%) δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με Impact Factor>10.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ. Οι μελέτες που διερευνούν την ποιότητα και την ασφάλεια των νεότερων αντιπηκτικών σε σχέση με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι υψηλής ποιότητας, όπως προκύπτει από τον υψηλό βαθμό εναρμόνισής τους με το CONSORT Statement.

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι μία από τις συχνότερες και σημαντικότερες καρδιακές αρρυθμίες είναι η κολπική μαρμαρυγή. Αποτελεί την πιο συνήθη εμμένουσα διαταραχή του ρυθμού και ο επιπολασμός της αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας από 0,5% σε ηλικίες 50-59 ετών σε περισσότερο από 8% σε ηλικίες 80-89 ετών¹. Συχνά σχετίζεται με δομικές καρδιοπάθειες ή μπορεί οι ασθενείς που την εμφανίζουν να έχουν απόλυτα φυσιολογικό δομικά μυοκάρδιο². Υπολογίζεται πως η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής έχει αυξηθεί από 5,9/1000 ανθρώπο-έτη το 2001 σε 6,9/1000 ανθρώπο-έτη το 2013. Φαίνεται μάλιστα πως η επίπτωση αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας (25,1/1000 ανθρώπο-έτη για ασθενείς ηλικίας 80-89 ετών) και είναι υψηλότερη στην Καυκάσια φυλή (8,1/1000 ανθρώπο-έτη) σε σχέση με την Ασιατική φυλή (5,4/1000 ανθρώπο-έτη) και τους Αφροαμερικανούς (4,6/1000 ανθρώπο-έτη)³.

Ένας από τους σημαντικότερους κινδύνους της κολπικής μαρμαρυγής με ιδιαίτερες κοινωνικο-οικονομικές συνέπειες είναι αυτός των θρομβοεμβολικών αγγειακών και ιδιαίτερα των εγκεφαλικών επεισοδίων, ο οποίος είναι 4-5 φορές μεγαλύτερος στους ασθενείς με την αρρυθμία^{4,5}. Εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στη διαχείριση των ασθενών αυτών, εφόσον πληρούν τις προϋποθέσεις είναι η πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων με τη χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής.

Πέραν της κλασσικής θεραπευτικής αντιμετώπισης με τη χορήγηση βαρφαρίνης, πολύς λόγος έχει γίνει στη βιβλιογραφία και στην επιστημονική καρδιολογική κοινότητα σχετικά με τους νεότερους αντιπηκτικούς παράγοντες που έχουν ήδη ενταχθεί στην κλινική πράξη (NOACs). Πρέπει να σημειωθεί ότι η μελέτη τους άρχισε κυρίως την πρώτη δεκαετία του 2000 και οδήγησε στην κυκλοφορία διεθνώς

τεσσάρων εξ αυτών (τα οποία ενεκρίθησαν από το FDA) και συγκεκριμένα των dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban.

Λόγω της μεγάλης σημασίας του θέματος, θεωρήθηκε εξαιρετικά ενδιαφέρουσα η αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών μελετών που αφορούν τη σύγκριση των νεότερων αντιπηκτικών με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Είναι βέβαιο πως οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες είναι εξαιρετικό εργαλείο για την εξέλιξη της επιστημονικής γνώσης, την τεκμηρίωση των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων και τελικά την ασφαλή εφαρμογή τους. Ωστόσο ελλοχεύει ο κίνδυνος του λανθασμένου σχεδιασμού τους, της εσφαλμένης υλοποίησης και παρουσίασης αυτών και τελικά της παραπλάνησης της επιστημονικής κοινότητας με αμφιβόλου ποιότητας μελέτες και αναξιόπιστα αποτελέσματα⁶.

Με σκοπό τη διασφάλιση της εγκυρότητας και της ακρίβειας των κλινικών μελετών πολλές είναι οι κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν εκδοθεί. Ήδη από το 1938 σε δημοσιευμένο εγχειρίδιο αναφέρεται ο τρόπος με τον οποίο οφείλουν οι ερευνητές να δημοσιεύουν μια κλινική μελέτη, προκειμένου να γίνει με ακρίβεια αντιληπτό το περιεχόμενο των αποτελεσμάτων της⁷. Το 1988 η Διεθνής Επιτροπή των Συντακτών Ιατρικών Περιοδικών («International Committee of Medical Journal Editors») συμπεριέλαβε στις οδηγίες της προς τους συγγραφείς την πλήρη δημοσίευση των στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν ώστε να μπορούν να υπόκεινται σε πλήρη έλεγχο⁸. Η προσπάθεια όμως για πλήρεις κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τον τρόπο δημοσίευσης των κλινικών μελετών οδήγησε το 1996 στην ανάπτυξη του CONSORT Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials)⁹, του οποίου η τελευταία αναθεώρηση έλαβε χώρα το 2010. Αποτελείται από μια λίστα 25 στοιχείων και χωρίζεται σε υποκατηγορίες: τίτλος και περίληψη,

εισαγωγή, μέθοδος, αποτελέσματα, συζήτηση, άλλες πληροφορίες
(πίνακας 1)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial

Section/ Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who	_____

		enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group	_____
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

Σκοπός είναι η πλήρης και σαφής αναφορά - παρουσίαση της μελέτης και εμμέσως η αποτροπή της δημοσίευσης μη σωστά σχεδιασμένων και εκτελεσμένων μελετών. Άλλωστε περισσότερα από 400 περιοδικά (καταγεγραμμένα σε επίσημη λίστα) υιοθέτησαν το CONSORT Statement, ως προϋπόθεση για τη δημοσίευση μιας κλινικής μελέτης¹⁰ και σημαντικός αριθμός ακόμη περιοδικών συνιστούν στις οδηγίες τους προς τους συγγραφείς την εναρμόνιση με αυτό.

Το CONSORT Statement είναι το εργαλείο που θα χρησιμοποιηθεί στην παρούσα εργασία προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των νεότερων αντιπηκτικών σε σχέση με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή.

Γ. ΜΕΘΟΔΟΣ

Προκειμένου να βρεθούν κατά το δυνατόν όλες οι κλινικές μελέτες που συγκρίνουν τα νεότερα αντιπηκτικά και τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, διενεργήθηκε αναζήτηση στο PubMed με τις λέξεις κλειδιά rivaroxaban or apixaban or dabigatran or edoxaban και επιπλέον έγινε και η αναζήτηση με τις λέξεις κλειδιά ximelagatran, darexaban, betrixaban, AZD08327 VS warfarine AND AF προκειμένου να βρεθούν και οι κλινικές μελέτες των νεότερων αντιπηκτικών ανεξάρτητα αν έχουν τεθεί σε κυκλοφορία ή όχι. Τα φίλτρα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν «Randomized Controlled Trial» στον τύπο του άρθρου και η αγγλική γλώσσα. Δεν ετέθη χρονικός περιορισμός και η αναζήτηση περατώθηκε στις 20 Αυγούστου του 2016.

Ως εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας των κλινικών μελετών που αφορούν τη σύγκριση των νεότερων αντιπηκτικών με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή χρησιμοποιήθηκε η αναθεωρημένη το 2010 λίστα CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Όπως

προαναφέρθηκε η λίστα περιλαμβάνει 25 κύριες κατηγορίες από τις οποίες προκύπτουν άλλες 12 υποκατηγορίες εκ των οποίων οι 4 είναι δυνητικά συμπληρούμενες (αιτιολόγηση αλλαγών στο πρωτόκολλο μετά την έναρξη της μελέτης, αιτιολόγηση αναθεώρησης καταληκτικών σημείων κατά τη διάρκεια της μελέτης, ενδιάμεσες αναλύσεις επί πρώιμης διακοπής της μελέτης, πλήρης αιτιολόγηση επί πρώιμης διακοπής της μελέτης).

Η λίστα συμπληρώθηκε λαμβάνοντας υπόψη την αναφορά ή μη του κάθε στοιχείου της στη μελέτη. Όσον αφορά τις post hoc μελέτες, διερευνήθηκε το κατά πόσον το κάθε στοιχείο αναφερόταν είτε στην ίδια την post hoc ανάλυση, είτε στην αρχική μελέτη, με την προϋπόθεση να υπάρχει και σαφής παραπομπή σε αυτήν. Στις περιπτώσεις που κάποιο από τα στοιχεία δεν αναφερόταν με σαφήνεια, τότε συμπληρώθηκε ως αρνητικό.

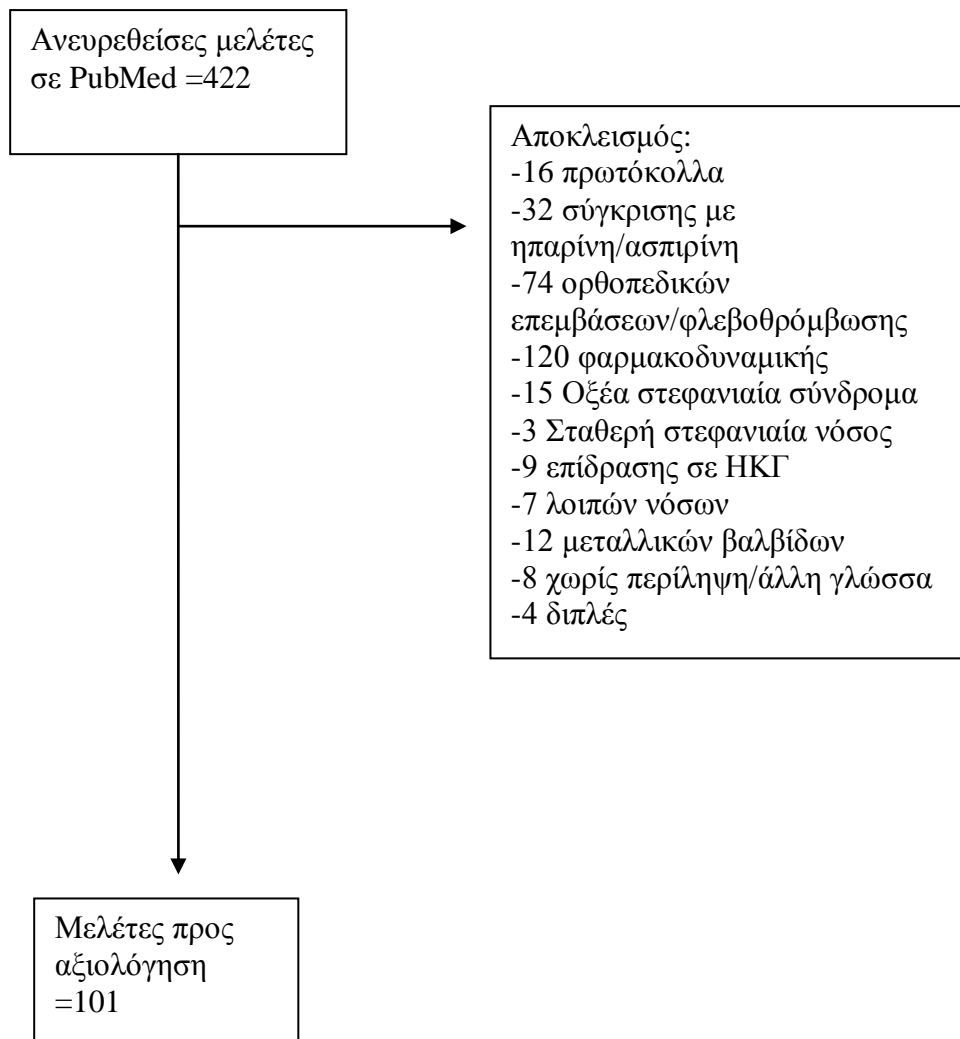
Μετά τη συμπλήρωση της λίστας για κάθε μελέτη, αξιολογήθηκε συνολικά ο βαθμός εναρμόνισης των μελετών με το CONSORT Statement στο σύνολό του, όπως και για κάθε στοιχείο του ξεχωριστά και ομοίως για κάθε αντιπηκτικό παράγοντα. Επιπλέον κατεγράφησαν όλα τα περιοδικά όπου δημοσιεύθηκαν οι μελέτες και αναζητήθηκε το impact factor καθενός εξ αυτών σύμφωνα με το ISI (Institute for Scientific Information) και συγκεκριμένα ελήφθη υπόψιν το μέγιστο impact factor της παρούσης δεκαετίας. Επίσης διερευνήθηκε κατά πόσον στις οδηγίες τους προς τους συγγραφείς απαιτούν την εναρμόνιση των κλινικών μελετών με το CONSORT Statement.

Τέλος μελετήθηκε η εναρμόνιση προς το CONSORT Statement των μελετών που δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με impact factor > 10 και έγινε σύγκριση με αυτήν των μελετών που δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με impact factor < 10.

Για τη στατιστική αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 .

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αναζήτησή μας προέκυψαν 422 μελέτες μετά την ανασκόπηση των οποίων αφαιρέθηκαν οι εξής (Εικόνα 1 flow diagram): 16 μελέτες που αφορούσαν μόνο πρωτόκολλα, 32 μελέτες που συνέκριναν τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα με ηπαρίνη ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, 74 μελέτες που αφορούσαν τη χρήση των NOACs μετά από ορθοπεδικές επεμβάσεις ή σε φλεβοθρομβώσεις, 120 μελέτες που αφορούσαν βιοδείκτες-αντίδοτα-καθορισμό δόσεων, 12 μελέτες κόστους, 12 μελέτες σύγκρισης μεταξύ τους, 15 που αφορούσαν οξέα στεφανιαία σύνδρομα και 3 που αφορούσαν σταθερή στεφανιαία νόσο (χωρίς κολπική μαρμαρυγή), 9 σχετικές με ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, 7 λοιπών νόσων που επηρεάζουν την πηκτικότητα, 12 που αφορούσαν μεταλλικές βαλβίδες, 8 χωρίς περίληψη ή σε γλώσσα διαφορετική της αγγλικής και 4 διπλές μελέτες. Συνολικά επομένως αποκλείστηκαν 324 και τελικά μελετήθηκαν 101¹¹⁻¹¹².



Εικόνα 1 (flow diagram)

Οι μελέτες που αναλύθηκαν έχουν δημοσιευθεί σε 27 περιοδικά. Από αυτά μόνο 3 δεν ανέφεραν σαφώς στις οδηγίες τους προς τους συγγραφείς την υποχρέωση εναρμόνισης με το CONSORT Statement, ενώ τα υπόλοιπα 24 περιοδικά είτε ανήκαν στη λίστα των περιοδικών που ακολουθούν τις οδηγίες της International Committee of Medical Journal Editors, είτε ανέφεραν σαφώς στις οδηγίες προς τους συγγραφείς την αναγκαιότητα της εναρμόνισης με το CONSORT Statement.

Από τα περιοδικά στα οποία ήταν δημοσιευμένες οι μελέτες που αναλύθηκαν 7 ήταν υψηλής κατάταξης (impact factor>10) και τα

υπόλοιπα χαμηλότερης (impact factor<10). Στα 7 αυτά περιοδικά δημοσιεύθηκαν 56 από τις μελετούμενες εργασίες.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται αναλυτικά ο αριθμός των μελετών ανά αντιπηκτικό ανάλογα με το ποσοστό εναρμόνισής του με το CONSORT statement. Από τη μελέτη του προκύπτουν και τα παρακάτω αποτελέσματα:

Συνολικά

-7 μελέτες ανέφεραν πάνω από το 95% των στοιχείων του CONSORT (6,9%)

-76 μελέτες ανέφεραν πάνω από 90% των στοιχείων του CONSORT (75,2%)

-89 μελέτες ανέφεραν πάνω από 85% των στοιχείων του CONSORT (88,1%) και τέλος

-Το σύνολο των μελετών ανέφερε πάνω από 65% των στοιχείων του CONSORT (100%).

Η ίδια ανάλυση έγινε και για κάθε ένα από τα τέσσερα νεότερα αντιπηκτικά ξεχωριστά με τα παρακάτω αποτελέσματα:

- Apixaban

-1 μελέτη πληρούσε πάνω από το 95% των στοιχείων του CONSORT (5%)

-14 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 90% των στοιχείων του CONSORT (77%)

-16 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 85% των στοιχείων του CONSORT (88%)

-18 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 65% των στοιχείων του CONSORT (100%)

- Dabigatran

-2 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 95% των στοιχείων του CONSORT (7%)

-19 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 90% των στοιχείων του CONSORT
(68%)

-21 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 85% των στοιχείων του CONSORT
(75%)

-28 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 65% των στοιχείων του CONSORT
(100%)

- Edoxaban

-2 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 95% των στοιχείων του CONSORT
(16%)

-10 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 90% των στοιχείων του CONSORT
(83%)

-11 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 85% των στοιχείων του CONSORT
(92%)

-12 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 65% των στοιχείων του CONSORT
(100%)

- Rivaroxaban

-0 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 95% των στοιχείων του CONSORT
(0%)

-27 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 90% των στοιχείων του CONSORT
(77,1%)

-33 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 85% των στοιχείων του CONSORT
(94,2%)

-35 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 65% των στοιχείων του CONSORT
(100%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αριθμός μελετών ανάλογα με το ποσοστό εναρμόνισής τους με το CONSORT Statement

	Percentage of CONSORT items reported by the articles				TOTAL (N)
	65%-85% (N)	85%-90% (N)	90%-95% (N)	>95% (N)	
Abixaban	2	2	13	1	18
Dabigatran	7	2	17	2	28
Edoxaban	1	1	8	2	12
Rivaroxaban	2	6	27	0	35
Other	0	2	4	2	8
TOTAL (N)	13	14	71	7	101

Η ανεξαρτησία της εναρμόνισης των μελετών ανά αντιπηκτικό με το CONSORT Statement εξετάστηκε με τη δοκιμασία X^2 και η p-τιμή του ελέγχου υπολογίστηκε $>0,05$. Συνεπώς σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, η εναρμόνιση με το CONSORT Statement δεν διαφοροποιείται μεταξύ των μελετών που αφορούν τα διάφορα αντιπηκτικά.

Εκτός από το βαθμό εναρμόνισης των μελετών στο CONSORT που αναφέρεται παραπάνω, ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη του κάθε στοιχείου ξεχωριστά και του ποσοστού αναφοράς του στις εργασίες συνολικά και ανά φάρμακο. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης αυτής παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 3):

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Εναρμόνιση μελετών ανά στοιχείο του CONSORT Checklist

Data Items	Description	Combined (n=101)	Abixaban (n=18)	Dabigatran (n=28)	Edoxaban (n=12)	Rivaroxaban (n=35)	Other (n=8)	p-value
1a	Identification as a randomized trial in the title	17,1%	5,6%	17,9%	50,0%	0,0%	75,0%	0,0000
1b	Structured summary of trial design, methods, results and conclusions	94,3%	100,0%	92,9%	91,7%	94,9%	87,5%	0,7250
2a	Scientific background and explanation of rationale	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
2b	Specific objectives and hypothesis	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
3a	Description of trial design	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
3b	Important changes to methods after trial commencement with reasons	1,0%	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%	0,0%	0,0982
4a	Eligibility criteria for participants	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
4b	Settings and locations where the data were collected	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
5	The interventions for each group with sufficient details to allow replications, including how and when they were actually administered	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced with reasons	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0000
7a	How sample size was determined	93,3%	83,3%	92,9%	83,3%	100,0%	100,0%	0,0849
7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0000
8a	Method used to generate the random allocation	98,1%	100,0%	96,4%	91,7%	100,0%	100,0%	0,3629

	sequence							
8b	Type of randomization; details of any restriction Mechanism used to implement the random allocation sequence describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants and who assigned participants to interventions If done, who was blinded after assignment to interventions and how If relevant, description of the similarity of interventions	99,0%	100,0%	96,4%	100,0%	100,0%	100,0%	0,5959
9	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	3,8%	0,0%	10,7%	8,3%	0,0%	0,0%	0,1420
10	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	94,3%	88,9%	92,9%	83,3%	100,0%	100,0%	0,1586
11a	For each group the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment and were analysed for the primary outcome	96,2%	88,9%	92,9%	100,0%	100,0%	100,0%	0,2142
11b	For each group, losses and exclusions after randomization, together with reasons	94,3%	83,3%	92,9%	91,7%	100,0%	100,0%	0,1299
12a	Dates defining the periods of recruitment and follow up	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
12b	Why the trial ended or was stopped	99,0%	100,0%	100,0%	91,7%	100,0%	100,0%	0,0982
13a		99,0%	100,0%	96,4%	100,0%	100,0%	100,0%	0,5959
13b		99,0%	100,0%	100,0%	91,7%	100,0%	100,0%	0,0982
14a		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
14b		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0000

15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group For each group, number of participants included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	86,7%	100,0%	75,0%	91,7%	87,2%	87,5%	0,1751
16	For each primary and secondary outcome, results for each group and the estimated effect size and its precision	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
17a	For binary outcomes presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
17b	Results of any other analysis performed including subgroup analysis and adjusted analysis, distinguishing pre-specified from exploratory	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
18	All important harms or unintended effects in each group	98,1%	100,0%	96,4%	91,7%	100,0%	100,0%	0,3629
19	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision and of relevant multiplicity of analysis	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
20	Generalisability of the trial findings	74,3%	88,9%	67,9%	66,7%	74,4%	75,0%	0,5608
21	Interpretation consistent with results balancing benefits and harms and considering other relevant evidence	93,3%	94,4%	85,7%	83,3%	100,0%	100,0%	0,0940
22	Registration number and name of trial registry	97,1%	100,0%	89,3%	100,0%	100,0%	100,0%	0,0751
23	Where the full trial protocol	49,5%	61,1%	57,1%	66,7%	35,9%	37,5%	0,1720
24		99,0%	100,0%	96,4%	100,0%	100,0%	100,0%	0,5959

Από τη μελέτη των στοιχείων του πίνακα 3 είναι σαφές ότι ένας σημαντικός αριθμός παραμέτρων αναφέρονται σε ποσοστό 100% των μελετών, ενώ μια ελάχιστη αναλογία των στοιχείων αναφέρεται σε μικρό ποσοστό των εργασιών.

Μεταξύ των παραμέτρων του πίνακα, οι 2a, 3a, 5,12a, 13a και 16 που έχουν ιδιαίτερη σημασία για τον κλινικό γιατρό και την αξιολόγηση της μελέτης είναι συμπληρωμένες σχεδόν σε όλες τις μελέτες.

Αναλυτικά:

Σημαντική διαφοροποίηση ($p < 0,0001$) μεταξύ των μελετών των αντιπηκτικών παρατηρείται μόνον όσον αφορά την παράμετρο 1^α (αναφορά της τυχαιοποίησης στον τίτλο της μελέτης).

Η περιγραφή του σχεδιασμού της μελέτης (3a) είναι λεπτομερής σε όλες τις μελετούμενες εργασίες (100%), ενώ δεν υπήρξε πουθενά αλλαγή στο υπάρχον πρωτόκολλο.

Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών (4a) αναφέρονται με σαφήνεια σε όλες τις μελέτες (100%).

Οι παρεμβάσεις στους μελετούμενους πληθυσμούς (5) καθώς και ο τρόπος συλλογής των στοιχείων (4b) περιγράφονται επαρκώς (100%).

Τα πρωτογενή και δευτερογενή καταληκτικά σημεία (6a) ορίζονται με ακρίβεια και δεν προέκυψε πουθενά αλλαγή αυτών (6b).

Ο τρόπος καθορισμού του μεγέθους δείγματος (7a) αναλύεται σε >83% των μελετών χωρίς στατιστική διαφοροποίηση μεταξύ των φαρμάκων.

Η μέθοδος τυχαιοποίησης και η διαδικασία τυφλοποίησης (8a-11b) αναφέρεται σε >92% των μελετών χωρίς και εδώ στατιστική διαφοροποίηση μεταξύ των φαρμάκων.

Οι στατιστικές μέθοδοι (12a, 12b) παρατίθενται με επάρκεια σε όλες τις μελέτες.

Όσον αφορά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων των εργασιών δίνεται με ακρίβεια ο αριθμός των συμμετεχόντων και ο αποκλεισμός άλλων (13a,13b) σε όλες τις μελέτες, καθώς και το follow up παρουσιάζεται με λεπτομέρειες σε ποσοστό 90% έως και 100% των μελετών.

Σε σχέση με τη στατιστική ανάλυση (σύγκριση ομάδων στα πρωτογενή και δευτερογενή καταληκτικά σημεία, επιπρόσθετες αναλύσεις, αναλύσεις υποομάδων), είναι ικανοποιητική σε όλες τις μελέτες χωρίς στατιστική διαφορά μεταξύ των φαρμάκων (12a,12b).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η παράμετρος 15, η οποία έχει και ιδιαίτερη σημασία (πίνακας δημογραφικών στοιχείων), είναι συμπληρωμένη στο 87% περίπου του συνόλου των μελετών και συγκεκριμένα στο 100% των μελετών του arixaban αλλά στο 75% των μελετών των dabigatran. Όσον αφορά στο στοιχείο 20 (περιορισμοί μελέτης) πληρείται μόνο στο 74% του συνόλου των μελετών.

Στον πίνακα 4 παρατίθεται αναλυτικά η εναρμόνιση των μελετών με το CONSORT ανάλογα με το impact factor (IF) των περιοδικών όπου δημοσιεύθηκαν.

Όπως παρουσιάζεται:

- Για IF<10

- 1 μελέτη (0,02%) πληρούσε >95% της λίστας
- 28 μελέτες (62,2%) πληρούσαν >90% της λίστας
- 36 μελέτες (80%) πληρούσαν >85% της λίστας
- 45 μελέτες (100%) πληρούσαν >65% της λίστας

- Για IF>10

- 6 μελέτες (10,7%) πληρούσαν >95% της λίστας
- 48 μελέτες (85,7%) πληρούσαν >90% της λίστας

-53 μελέτες (94,6%) πληρούσαν >85% της λίστας

-56 μελέτες (100%) πληρούσαν >65% της λίστας

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Συχνότητα εναρμόνισης μελετών με το CONSORT στις 2 κατηγορίες περιοδικών αναλόγως IF

		Percentage of CONSORT items reported by the articles				
		65%-85% (N)	85%-90% (N)	90%-95% (N)	>95% (N)	TOTAL (N)
Impact Factor	<10	9	8	27	1	45
	>10	3	5	42	6	56
TOTAL (N)		13	14	71	7	101

Η ανεξαρτησία της εναρμόνισης με το CONSORT Statement και του impact factor εξετάστηκε με τη δοκιμασία X^2 και η p-τιμή του ελέγχου ήταν <0,05. Συνεπώς οι μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά μεγαλύτερης επιστημονικής βαρύτητας (IF>10) ήταν περισσότερο εναρμονισμένες με το CONSORT Statement και μάλιστα σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό ($p<0,05$).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μελέτη του κάθε στοιχείου ξεχωριστά και του ποσοστού αναφοράς του στις εργασίες ανάλογα με το IF(>10 ή <10) του περιοδικού δημοσίευσης. Τα στοιχεία παρατίθενται στον πίνακα 5:

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Ποσοστά αναφοράς των στοιχείων του CONSORT Statement ανά κατηγορία περιοδικού βάσει IF

Data Items	Combined (n=101)	Impact factor>10 (n=56)	Impact factor<10 (n=45)	p-value
1a	17,1%	14,3%	19,6%	0,4674
1b	94,3%	87,8%	100,0%	0,0070
2a	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
2b	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
3a	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
3b	1,0%	0,0%	1,8%	0,3473
4a	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
4b	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
5	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
6a	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
6b	0,0%	0,0%	0,0%	1,0000

7a	93,3%	91,8%	94,6%	0,5652
7b	0,0%	0,0%	0,0%	1,0000
8a	98,1%	100,0%	96,4%	0,1817
8b	99,0%	100,0%	98,2%	0,3473
9	3,8%	0,0%	7,1%	0,0565
10	94,3%	93,9%	94,6%	0,8662
11a	96,2%	95,9%	96,4%	0,8916
11b	94,3%	95,9%	92,9%	0,5002
12a	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
12b	99,0%	100,0%	98,2%	0,3473
13a	99,0%	100,0%	98,2%	0,3473
13b	99,0%	100,0%	98,2%	0,3473
14a	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
14b	0,0%	0,0%	0,0%	1,0000
15	86,7%	81,6%	91,1%	0,1558
16	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
17a	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
17b	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
18	98,1%	98,0%	98,2%	0,9240
19	100,0%	100,0%	100,0%	1,0000
20	74,3%	79,6%	69,6%	0,2446
21	93,3%	95,9%	91,1%	0,3206
22	97,1%	98,0%	96,4%	0,6386
23	49,5%	34,7%	62,5%	0,0045
24	99,0%	98,0%	100,0%	0,2827
25	96,2%	91,8%	100,0%	0,0293

Από τη στατιστική αξιολόγηση που παρουσιάζεται στον Πίνακα 5 είναι σαφές ότι όσον αφορά κάθε στοιχείο ξεχωριστά της λίστας του CONSORT Statement δεν υπάρχει στατιστική διαφοροποίηση ανάλογα με το IF των περιοδικών όπου δημοσιεύθηκαν οι μελέτες εκτός από τα στοιχεία 1b, 23, 25.

Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας προκύπτει ότι η ποιότητα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που έχουν δημοσιευθεί και αφορούν τα NOACs σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή είναι ιδιαίτερα υψηλή. Συγκεκριμένα σε ποσοστό μεγαλύτερο >95% δίνεται απάντηση στην πλειονότητα των στοιχείων του CONSORT Statement, ενώ σε ιδιαίτερα σημαντικά κλινικά ερωτήματα η αναλογία αυτή πλησιάζει το 100%. Αξίζει να σημειωθεί ότι

η πλειοψηφία των περιοδικών (88,8%) όπου δημοσιεύθηκαν οι μελέτες αυτές απαιτούσαν από τους συγγραφείς την εναρμόνιση με το CONSORT Statement. Επιπρόσθετα οι μισές περίπου μελέτες (54,4%) δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με IF>10 και τα οποία ήταν λιγότερα σε αριθμό. Οι μελέτες αυτές ήταν περισσότερο εναρμονισμένες και μάλιστα σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό με την λίστα του CONSORT Statement σε σχέση με αυτές που δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με IF<10.

Επομένως φαίνεται πως οι μελέτες που αφορούν τη σύγκριση των NOACs με τη βαρφαρίνη είναι αξιόπιστες όσον αφορά τον σχεδιασμό και την υλοποίησή τους, γεγονός που σε κλινικό επίπεδο τα καθιστά και χρήσιμα στην καθημερινή πράξη.

Καταλήγοντας θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μελέτη μας παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς, βασικότερος από τους οποίους είναι ότι η αναζήτηση των μελετών διενεργήθηκε μόνο μέσω του PubMed για την αγγλική γλώσσα, συμπεριλαμβανομένων και post hoc μελετών.

ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Essa Harin et al. Optimal Duration of Monitoring for Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: A Nonsystematic Review. Biomed Res Int. 2016; 2016: 5704963
2. 2012 Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* (2012); 33:2719-2747
3. Jawad-UI-Qamar M et al. Almanac 2015 : atrial fibrillation research in Heart. *Heart* 2016 Apr;102(8):573-80

4. Young-Hoon Kim et al. The Mechanism of and Preventive Therapy for Stroke in Patients with Atrial Fibrillation J Stroke. 2016 May; 18(2): 129–137.
5. 2014 AHA/ ACC/ HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary. Craig T January et al. *Circulation* 2014;130:2071-2104
6. David Moher et al CONSORT 2010 Explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ* 2010; 340:c869
7. D. Mainland, *The Treatment of Clinical and Laboratory data*, Oliver & Boyd, Edinburg, Scotland, 1938
8. D. Moher et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine* 2009; 151(4):264-269
9. DG Altman et al. Improving the reporting of randomized trials: the CONSORT statement and beyond. *Statistics in Medicine* 2012;31(25):2985-2997
10. Mathilde Johansen et al Guidelines for reporting medical research: A Critical Appraisal. *International Scholarly Research Notices* 2016 Volume 2016 (2016), Article ID 1346026, 7 page
11. Greg Flaker et al Amiodarone, Anticoagulation, and Clinical Events in Patients with Atrial Fibrillation. Insights from the ARISTOTLE Trial. *JACC* 2014;64(15):1541-1550
12. Christopher B. Granger et al Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2011;365(11):981-992
13. David A. Garcia et al Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: Results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. *Am Heart J* 2013;166(3): 549-558

14. J Donald Easton et al Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial *Lancet Neurol* 2012; 11: 503–11
15. Alvaro Avezum et al Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease Findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015;132:624-632
16. Claes Held et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal* (2015) 36, 1264–1272
17. David Garcia et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures *Blood* 2014;124:3692-3698
18. Shinya Goto et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation from East Asia: A Subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Am Heart J* 2014;168:303-9
19. Elaine M. Hylek 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
20. Sigrun Halvorsen et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation:

observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* (2014) 35, 1864–1872

21. Greg Flaker et al. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients After Cardioversion for Atrial Fibrillation Insights From the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1082–7)

22. Maria Cecilia Bahit et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. *IntJCardiol*2013;15:220-225

23. John H. Alexander et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial *Eur Heart J* (2014) 35, 224–232

24. Lars Wallentin et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin at Different Levels of Predicted International Normalized Ratio Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation* 2013;127:2166-2176

25. Sana M. Al-Khatib et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013;34:2464-2471

26. Renato D Lopes et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1749–58

27. Stefan H. Hohnloser et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2821–2830

28. Satoshi Ogawa et al. Safety and Efficacy of the Oral Direct Factor Xa Inhibitor Apixaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation – The ARISTOTLE-J Study –*Circ J* 2011; 75: 1852 – 1859)

29. Rangadham Nagarakanti et al. Comparison of Characteristics and Outcomes of Dabigatran Versus Warfarin in Hypertensive Patients With Atrial Fibrillation (from the RE-LY Trial) *Am J Cardiol* 2015;116:1204e1209
30. Michela Brambatti et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol* 2015; 196:127–131
31. Michael Böhm, MD et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation An Analysis From the RE-LY Trial *JACC* 2015;65(23):2481-2493
32. John W. Eikelboom et al. Balancing the Benefits and Risks of 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Atrial Fibrillation *J Am Coll Cardiol* 2013;62:900–8
33. Masatsugu Hori et al. Dabigatran Versus Warfarin Effects on Ischemic and Hemorrhagic Strokes and Bleeding in Asians and Non-Asians With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2013;44:1891-1896
34. Takamitsu Nin et al. A Randomized Controlled Trial of Dabigatran versus Warfarin for Periablation Anticoagulation in Patients Undergoing Ablation of Atrial Fibrillation *PACE* 2013; 36:172–179
35. Jeff S. Healey et al Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial *Circulation*. 2012;126:343-348
36. Robert G. Hart Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation With Warfarin or Dabigatran The RE-LY Trial *Stroke*. 2012;43:1511-1517.
37. Stefan H. Hohnloser et al. Myocardial Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin in the RE-

LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial. *Circulation* 2012;125:669-676

38. John W. Eikelboom 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;123:2363-2372

39. Rangadham Nagarakanti et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion *Circulation*. 2011;123:131-136

40. Hans-Christoph Diener et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–63

41. Lars Wallentin et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial *Lancet* 2010; 376: 975–83

42. Stuart J. Connolly et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N. Engl J Med* 2009; 361(12):1139:1151

43. Michael D. Ezekowitz et al. *Dabigatran* With or Without Concomitant *Aspirin* Compared With *Warfarin* Alone in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (PETRO Study) *Am J Cardiol* 2007;100:1419 –1426

44. Masatsugu Hori et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Etxilate vs. Warfarin in Asian RE-LY Patients According to Baseline Renal Function or CHADS2 Score *Circ J* 2015; 79: 2138 – 2147

45. B . D. Westenbrick et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial *J Thromb Haemost* 2015; 13: 699–707
46. Jędrzej Kosiuk et al. Comparison of Dabigatran and Uninterrupted Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Cardiac Rhythm Device Implantations – Case-Control Study – *Circ J* 2014; 78: 2402 – 2407
47. L . Poller et al. Warfarin or dabigatran for treatment of atrial fibrillation *J Thromb Haemost* 2014; 12:1193–5.
48. Ziad Hijazi 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;129:961-970
49. Ammar Majeed et al. Management and Outcomes of Major Bleeding During Treatment With Dabigatran or Warfarin *Circulation*. 2013;128:2325-2332
50. Paul A. Reilly 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
51. Jorge Ferreira et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1053–1061
52. David E. Haines et al. Dabigatran versus warfarin anticoagulation before and after catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation *J Interv Card Electrophysiol* 2013; 37:233–239

53. Kenichi Kaseno et al. Efficacy and Safety of Periprocedural Dabigatran in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation *Circ J* 2012; **76**: 2337 – 2342
54. Masatsugu Hori et al. Efficacy and Safety of Dabigatran vs. Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation – Sub-Analysis in Japanese Population in RE-LY Trial –*Circ J* 2011; **75**: 800 – 805
55. Michael D. Ezekowitz et al. Dabigatran and Warfarin in Vitamin K Antagonist–Naive and –Experienced Cohorts With Atrial Fibrillation *Circulation*. 2010;122:2246-2253
56. Oldgren J et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to Ann Intern Med. 2011 Nov 15;155(10):660-7
57. Alon Eisen et al. Edoxaban vs warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the US Food and Drug Administration approval population: An analysis from the Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF–TIMI 48) trial. *Am Heart J* 2016;172:144-51
58. J. Steffel et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial *Eur Heart J*; 2015: 36, 2239–2245
59. Christian T Ruff et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial *Lancet* 2015; 385: 2288–95
60. Jessica L Mega et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial *Lancet* 2015; 385: 2280–87

61. Michelle L. O'Donoghue et al. Edoxaban vs. warfarin in vitamin K antagonist experienced and naive patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 1470–1477
62. Christian T. Ruff et al. Transition of Patients From Blinded Study Drug to Open-Label Anticoagulation The ENGAGE AF–TIMI 48 Trial *J Am Coll Cardiol* 2014;64:576–84
63. Takeshi Yamashita et al. Randomized, Multicenter, Warfarin Controlled Phase II Study of Edoxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circ J* 2012; **76**: 1840 – 1847
64. Jeffrey I. Weitz et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010; 104: 633–641
65. Eri Toda Kato et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF–TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5: e003432
66. Bram J. Geller et al. Systemic, noncerebral, arterial embolism in 21,105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban or warfarin: Results from the Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 48 trial. *Am Heart J* 2015;170:669-74
67. Robert P. Giugliano et al. Cerebrovascular Events in 21 105 Patients With Atrial Fibrillation Randomized to Edoxaban Versus Warfarin Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke.* 2014;45:2372-2378
68. Robert P. Giugliano et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104

69. Monz BU et al. Assessing the impact of dabigatran and warfarin on health – related quality of life: results from an RELY sub-stude. *Int. K Cardiol* 2013;168(3):2540-7
70. Mao L et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation. *Vascular*. 2014;22(4):252-8
71. Matthew W. Sherwood et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin ROCKET AF Trial *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2271–81)
72. Jonathan L. Halperin et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130:138-146
73. Ka Sing Lawrence Wong et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention in East Asian Patients From the ROCKET AF Trial. *Stroke*. 2014;45:1739-1747
74. Matthew W. Sherwood et al. Outcomes of Temporary Interruption of Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Results From the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;129:1850-1859
75. Shaun G. Goodman et al. Factors Associated With Major Bleeding Events Insights From the ROCKET AF Trial (Rivaroxaban Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:891–900

76. Shinichiro Uchiyama et al. Net Clinical Benefit of Rivaroxaban versus Warfarin in Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Subgroup Analysis of J-ROCKET AF. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014;23(5):1142-1147
77. Masatsugu Hori et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in Relation to the CHADS2 Score: A Subgroup Analysis of the J-ROCKET AF Trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014;23(2):379-383
78. Kenneth W. Mahaffey et al. Clinical Outcomes With Rivaroxaban in Patients Transitioned From Vitamin K Antagonist Therapy A Subgroup Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2013;158:861-868.
79. Sean van Diepen et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients With Heart Failure and Nonvalvular Atrial Fibrillation Insights From ROCKET AF. *Circ Heart Fail.* 2013;6:740-747
80. Manesh R. Patel et al. Outcomes of Discontinuing Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Analysis From the ROCKET AF Trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:651–8
81. Norio Tanahashi et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation for the Secondary Prevention of Stroke: A Subgroup Analysis of J-ROCKET AF. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013;22(8):1317-1325
82. Manesh R. Patel et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
83. Masatsugu Hori et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation – The J-ROCKET AF Study –. *Circ J* 2012; **76**: 2104 – 2111

84. Jonathan P. Piccini et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation *Circulation*. 2016;133:352-360
85. Sameer Bansilal et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* 2015;170:675-682.e8.
86. E . S . Eerenberg et al. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13: 1590–1596
87. Riccardo Cappato et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. Uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 1805–1811
88. Benjamin A. Steinberg et al Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 288–296
89. Riccardo Cappato et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346–3355
90. Gunter Breithardt et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 3377–3385
91. Benjamin A. Steinberg et al. Use and outcomes of antiarrhythmic therapy inpatients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation: Results from the ROCKET AF trial. *Heart Rhythm*2014;11:925–932

92. Jonathan P. Piccini et al. Relationship Between Time in Therapeutic Range and Comparative Treatment Effect of Rivaroxaban and Warfarin: Results From the ROCKET AF Trial. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000521
93. Graeme J. Hankey et al. Intracranial Hemorrhage Among Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Warfarin or Rivaroxaban The Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2014;45:1304-1312.
94. Masatsugu Hori et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation in Relation to Age – Insight From J-ROCKET AF –*Circ J* 2014; **78**: 1349 – 1356.
95. Jonathan P. Piccini et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKETAF trial *Eur Heart J* 2014; 35: 1873–1880
96. William Schuyler Jones et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF *Eur Heart J* 2014;35: 242–249
97. Kenneth W. Mahaffey et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKETAF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 233–241
98. Kenneth W. Mahaffey et al. End of Study Transition From Study Drug to Open-Label Vitamin K Antagonist Therapy The ROCKET AF Experience. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;06:470-478
99. Jonathan P. Piccini et al. Outcomes After Cardioversion and Atrial Fibrillation Ablation in Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1998–2006.

100. Masatsugu Hori et al. Safety and Efficacy of Adjusted Dose of Rivaroxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation – Subanalysis of J-ROCKET AF for Patients With Moderate Renal Impairment – *Circ J* 2013; **77**: 632 – 638
101. Graeme J Hankey et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF *Lancet Neurol* 2012; 11: 315–22
102. Keith A.A. Fox et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387–2394
103. Masatsugu Hori et al. Rivaroxaban vs warfarin in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation in relation to the CHADS2 score. A subgroup analysis of the J ROCKET AF trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014;23(2):379-383
104. S. Bertil Olsson et al. Safety and tolerability of an immediate-release formulation of the oral direct thrombin inhibitor AZD0837 in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation *Thromb Haemost* 2010; 103: 604–612
105. Stuart J. Connolly et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa) *Eur Heart J* 2013; 34: 1498–1505
106. G. Y. H. Lip et al. A Phase II, double-blind, randomized, parallel group, dose-finding study of the safety and tolerability of darexaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: the oral factor Xa inhibitor for prophylaxis of stroke in atrial fibrillation study 2 (OPAL-2). *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1405–13

107. Gregory Y.H. Lip et al. Oral direct thrombin inhibitor AZD0837 for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a randomized dose-guiding, safety, and tolerability study of four doses of AZD0837 vs. vitamin K antagonists. *European Heart Journal* 2009; 30: 2897–2907
108. *Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators* Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691–98
109. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation A Randomized trial *JAMA*. 2005;293:690-698
110. *James D. Douketis et al.* Comparison of Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated With Ximelagatran or Warfarin Assessment of Incidence, Case-Fatality Rate, Time Course and Sites of Bleeding, and Risk Factors for Bleeding. *Arch Intern Med*. 2006;166:853-859
111. Mardi Gomberg-Maitland et al. Anticoagulation in women with non-valvular atrial fibrillation in the stroke prevention using an oral thrombin inhibitor (SPORTIF) trials. *Eur Heart J* 2006; 27: 1947–1953