

Epidémiologie des accidents thromboemboliques et hémorragiques chez les patients en fibrillation auriculaire sous anti vitamine-K

Epidemiology of thromboembolic and hemorrhagic events in patients with atrial fibrillation under anti-vitamin K

Oussama Ben Rejeb^{1,3}, Wassim Brahim¹, Héra Ghali², Samia Ernez¹, Abdallah Mahdhaoui¹, Gouider Jeridi^{1,3}

1-Service de cardiologie, Hôpital Farhat Hached, Sousse, Tunisie/ Faculté de médecine Ibn ElJazzar de Sousse/Université de Sousse Tunisie

2-Service de Prévention et Sécurité des soins, Hôpital Sahloul, Sousse, Tunisie/Faculté de Médecine Ibn ElJazzar Sousse/ Université de Sousse, Tunisie

3- Laboratoire de recherche LR14ES05 « interactions du système cardio-pulmonaire »

RÉSUMÉ

Introduction : La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent dans la population générale. Elle est associée à l'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Compte tenu de ce risque, un traitement anticoagulant est vital.

Objectif : Déterminer l'incidence des accidents thromboemboliques et hémorragiques des patients présentant une FA et anti coagulés par anti-vitamine-K et leurs corrélations avec le temps en zone thérapeutique (TTR), dans un service de cardiologie.

Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle menée sur une période de trois ans (janvier 2013 - décembre 2015) dans la consultation de cardiologie du CHU Farhat Hached Sousse. Des fiches individuelles préétablies ont été utilisées comme source et outil de recueil des données.

Résultats : Nous avons colligé 200 patients. Quarante-neuf pour cent avaient une FA valvulaire. Au terme d'un suivi moyen de 2,6 ans, on a noté 15 événements thromboemboliques touchant 13 patients (6,5%) soit une incidence de 2,8 pour cent patient-année. Nous avons trouvé une association statistiquement significative entre un TTR < 50% et les accidents vasculaires cérébraux et ischémiques transitoires. La moitié des patients ont eu un saignement mineur et 9,5% ont eu une hémorragie majeure soit une incidence de 3,6 pour cent patient-année. Aucune corrélation significative entre ces accidents et le TTR n'a été retrouvée. Par ailleurs, 9,5% des patients ont été hospitalisés pour équilibration de l'INR. Il s'agit le plus souvent (72%) de patients en FA valvulaire (p=0,002).

Conclusion : Le traitement anticoagulant par AVK reste toujours la pierre angulaire de la prise en charge. Ainsi, un traitement bien conduit assure une réduction du risque thromboembolique et minimise la survenue d'hémorragies inhérentes à cette thérapeutique. Dès lors, une évaluation de la qualité de l'anticoagulation s'avère primordiale.

Mots-clés

Anticoagulants oraux ; Antivitamines K ; Fibrillation auriculaire ; Incidence ; Thromboembolie ; Hémorragie

SUMMARY

Background: Atrial fibrillation is the most common heart rhythm disorder in the general population. It is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Given this risk, anticoagulant therapy is vital.

Aim: To estimate the incidence of thromboembolic and hemorrhagic events in patients with Atrial fibrillation and treated by oral anticoagulant in a cardiology department.

Methods: We carried out an observational longitudinal study over a period of three years (January 2013 - December 2015) in the external consultation of cardiology of Farhat Hached hospital of Sousse. Pre-established individual records were used as a source and tool for data collection.

Results: Overall, 200 patients were eligible. Forty-nine percent had valvular atrial fibrillation. After an average follow-up of 2.6 years, 15 thromboembolic events were noted affecting 13 patients (6.5%), with an incidence of 2.8%. We found a significant association between TTR <50% and the occurrence of stroke and transient ischemic events. Half of the patients had minor bleeding and 9.5% had major bleeding, with an incidence of 3.6%. No significant correlation between these accidents and the TTR was found. In addition, 9.5% of patients were hospitalized for international normalized ratio equilibration. They were mainly patients with valvular atrial fibrillation (72%) (p = 0.002).

Conclusion: Anticoagulant therapy with anti-vitamin-K remains the most adequate treatment. Thus, a well-conducted treatment ensures a reduction in thromboembolic risk and minimizes the occurrence of hemorrhages inherent to this therapy. Therefore, an assessment of the quality of anticoagulation is essential.

Key-words

Oral anticoagulants; Antivitamins K; Atrial fibrillation; Incidence; Thromboembolism; Hemorrhage

INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent ayant une prévalence variant entre 1,5 et 2% dans la population générale (1). Elle est associée à l'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire, notamment en favorisant les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (2). Compte tenu de ce risque, un traitement anticoagulant est vital. Les recommandations indiquent l'utilisation d'antivitamines K (AVK) ou des anticoagulants oraux directs (AOD) pour la majorité des patients en FA (3,4).

Les AVK ont plusieurs inconvénients ; principalement une fenêtre thérapeutique étroite et de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. Ceci rend le maintien de cette fenêtre difficile et les patients qui s'en écartent sont exposés un risque thromboembolique et hémorragique accru (5,6).

Le temps passé en zone thérapeutique (TTR) est l'indice le plus utilisé dans l'évaluation de l'efficacité des systèmes de santé (7). Un TTR élevé est associé à une baisse de la mortalité et des accidents hémorragiques majeurs (7).

En Tunisie, les seuls anticoagulants disponibles en prophylaxie des accidents thromboemboliques de la FA, sont les AVK et plus particulièrement l'acénocoumarol. Une étude de type cas-témoins a été menée au service de cardiologie de l'hôpital Habib Thameur, Tunis entre 2001 et 2007 a permis d'estimer la fréquence des accidents hémorragiques graves sous AVK (8). Cependant, aucune étude n'a étudié l'association entre le TTR et l'occurrence des accidents thromboemboliques et hémorragiques chez ces patients.

Notre étude a pour objectifs de décrire le profil épidémiologique des patients suivis pour FA sous AVK et d'en déterminer l'incidence des accidents thromboemboliques et hémorragiques tout en évaluant les risques de leurs survenues par le calcul des scores prédictifs, et de déterminer leurs associations avec le TTR, dans le service de cardiologie de l'hôpital Farhat Hached, Sousse-Tunisie.

MÉTHODES

Lieu, type et population d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle menée chez des patients présentant une FA et anticoagulés par AVK, vus en consultation externe du service de cardiologie du centre hospitalo-universitaire (CHU) Farhat Hached Sousse du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015.

Nous avons inclus dans notre étude les patients avec une FA et sous AVK depuis une durée minimale de 12 mois et ayant au moins cinq valeurs d'INR (International Normalised Ratio). Les patients hospitalisés au service de cardiologie au moment de l'étude n'ont pas été inclus.

La procédure de collecte de données :

Nous avons collecté des données identiques pour tous les patients comportant l'ensemble des données épidémiologiques (âge, sexe, origine géographique, niveau d'instruction, facteurs de risque cardiovasculaires, antécédents cardiovasculaires), cliniques se rapportant aux caractéristiques de la FA (son ancienneté, sa durée, son étiologie et sa symptomatologie) et paracliniques (données biologiques et écho-cardiographiques). Ces données ont été recueillies sur des fiches individuelles préétablies.

Seuls les accidents thromboemboliques en rapport avec la FA ont été considérés. L'INR cible variait en fonction de l'indication de l'anticoagulation (6). Pour chaque événement hémorragique, la localisation et la gravité ont été précisées. Nous avons utilisé la définition de Schulman S. et al (9), pour l'identification d'un accident hémorragique majeur. Nous avons aussi noté si le saignement a nécessité le recours à l'utilisation de la vitamine K ou du Prothrombine Proconvertine (facteur Stuart (facteur antihémophilique) B (PPSB).

Nous avons utilisé le score de CHA₂DS₂VASc (10), pour évaluer le risque thromboembolique et le score de HASBLED (11) pour le risque hémorragique, des patients en FA non valvulaire et sous AVK. Ces scores sont validés et leurs usages en pratique courante sont recommandés par les sociétés savantes (3, 12).

Le TTR (Time in Therapeutic Range ; temps en zone thérapeutique) est le pourcentage de temps passé avec un INR dans la bonne cible thérapeutique. La méthode que nous avons adopté pour son calcul est la méthode de Rosendaal (13). Elle suppose une variation linéaire de l'INR entre deux contrôles consécutifs. Pour chaque patient on a noté tous les INR et leurs dates à partir de 2013. Le calcul a été fait par le logiciel INR Pro.

Les cibles thérapeutiques sont définies selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (14, 15) : Il est jugé bon s'il est $\geq 70\%$, mauvais s'il est $< 50\%$ et modéré s'il est dans des valeurs intermédiaires.

Analyse statistique des données :

Les données, ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS® (version 20.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Nous avons calculé les fréquences et les pourcentages pour les variables qualitatives, ainsi que les moyennes et les écart-types (déviation standard), ou les médianes et les valeurs extrêmes pour les variables quantitatives selon leur distribution.

Nous avons utilisé le test χ^2 pour comparer des pourcentages, et le test t de Student pour les variables quantitatives. Le seuil de signification a été fixé à 5%.

RÉSULTATS

Description de la population d'étude

Durant la période d'étude, 200 patients ont été colligés. L'âge moyen de notre population était de 58,8 ans \pm 12 avec des extrêmes de 29 et 82 ans. Les patients en FA valvulaire étaient significativement plus jeunes que les autres (51.9 ans \pm 11.3 vs 65.5ans \pm 8.4, $p < 0.001$). Une prédominance féminine a été notée (n=130, 65%). La FA non valvulaire était plus fréquente chez les femmes (63.7% vs 36.3%).

Les trois quarts des patients (77.5%) habitent au gouvernorat de Sousse et 66,9% sont issus d'un milieu urbain. Presque la moitié des patients étaient analphabètes et aucun d'eux n'avait un niveau universitaire.

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaires, le tiers des patients étaient hypertendus. Le diabète était retrouvé chez 24 patients (12%) et la dyslipidémie touchait 15 patients (7.5%). L'obésité était retrouvée chez 14 patients (9,4%) alors que le surpoids touchait 32 patients (21.5%). Les antécédents cardiovasculaires sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Les antécédents cardiovasculaires des patients avant l'inclusion

Antécédent	N (%)
Insuffisance cardiaque	28 (14)
Insuffisance coronaire	7 (3.5)
Remplacement valvulaire/ Rétrécissement mitral	98 (49)
AVC/AIT	35 (17,5)
Ischémie du membre	3 (1,5)
Maladie artérielle périphérique	2,0 (1)
Cardiopathie congénitale	6(3)

Scores prédictifs

Le score de CHA2DS2VASc moyen des patients en FA non valvulaire est de 2.6 \pm 1.5 avec des extrêmes de 0 et 8 (Figure 1).

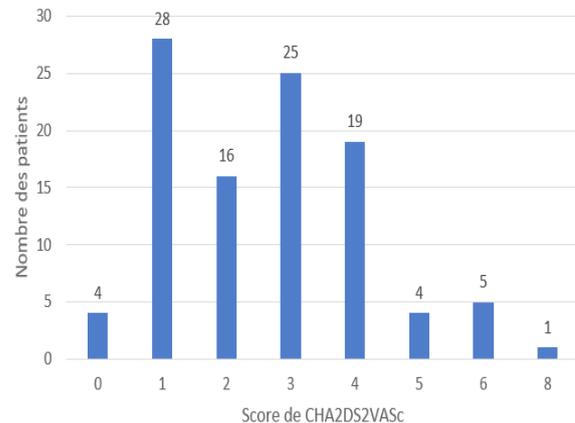


Figure 1 : Répartition des patients en FA non valvulaire selon le score CHA2DS2VASc

Le score de HASBLED moyen est de 1.2 \pm 1.2 avec des extrêmes de 0 et 5 (Figure 2).

Le nombre de patients avec un haut risque hémorragique (HASBLED \geq 3) est de 29 (14.5%).

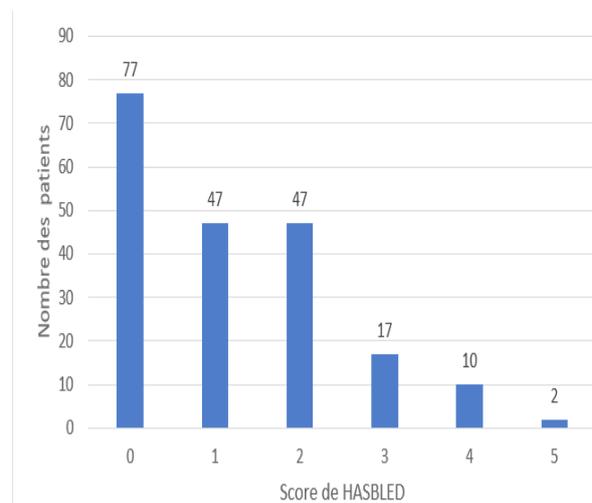


Figure 2 : Répartition des patients selon le score HASBLED

Evènements thromboemboliques et hémorragiques

Au terme d'un suivi moyen de 2.6 ans, nous avons noté 15 évènements thromboemboliques touchant 13 patients

(6.5%) soit une incidence de 2.8 pour cent patient-année. Il s'agissait de six AVC, sept accidents ischémiques transitoires (AIT) et deux ischémies aiguës du membre. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients en FA valvulaire et non valvulaire ($p=0.8$).

Concernant les accidents hémorragiques, la moitié des patients (49.5%) ont eu un saignement mineur, alors que 19 patients (9.5%) ont eu une hémorragie majeure soit une incidence de 3.6 pour cent patient-année. Les hémorragies gastro-intestinales et cérébrales représentaient respectivement 26.3 et 21.1% de ces événements majeurs.

En dehors des accidents thromboemboliques et ischémiques, 28 patients (9.5%) ont été hospitalisés pour équilibration de l'INR. Il s'agit le plus souvent (72%) de patients en FA valvulaire ($p=0.002$).

Corrélations entre TTR et les accidents thromboemboliques et hémorragiques

Le TTR moyen était de $57.3\% \pm 18.2\%$ avec des extrêmes allant de 14.1% à 100%. Un bon TTR a été retrouvé chez 49 patients (24,5%) alors qu'un mauvais TTR a été retrouvé chez 72 patients (36%).

Un mauvais contrôle du TTR était significativement associé à un nombre plus important d'AVC et d'AIT avec respectivement des valeurs de p de 0.03 et 0.016. Par contre, on n'a pas trouvé de corrélation entre les ischémies du membre et le mauvais contrôle du TTR

Seule une hémorragie majeure sur 10 (11,1%) est survenue chez un patient ayant un $TTR \geq 70$ mais sans que ça soit statistiquement significatif.

La moitié des hémorragies majeures sont survenues chez des patients ayant un mauvais TTR mais sans atteindre le seuil de significativité.

DISCUSSION

L'incidence des accidents thromboemboliques était de 2.8 pour cent patient-année. Celle des AVC et des AIT était de 2.5%. Aucun de ces accidents n'est survenu chez un patient bien anticoagulé. Un mauvais contrôle de l'hémostase était significativement associé à la survenue des AVC et d'AIT.

Les accidents hémorragiques sous AVK sont fréquents et potentiellement graves. Cette incidence variait selon les études de 3.8 à 16.5% pour cent patients/année (8).

La population de cette étude est composée essentiellement

de sujets de sexe féminin et relativement jeune par rapport à l'âge moyen des patients de la plupart des principales études ayant porté sur l'anticoagulation de la FA (16-18). Cette différence d'âge est liée en partie à l'importance du sous-groupe des patients en FA valvulaire qui sont plus jeunes. Le genre féminin est un argument en faveur de l'anticoagulation des patients, ce qui peut expliquer cette prédominance féminine.

La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire était relativement faible par rapport aux autres études (19-21). L'âge plus jeune de notre population d'étude explique en partie la prévalence moindre des facteurs de risque cardiovasculaire et des complications qui en découlent. La grande proportion des patients en FAV peut aussi expliquer ces constatations. En effet, dans le registre REALISE-AF (21) 26.7% des patients avaient une FAV contre 49% dans notre étude.

Le TTR moyen calculé dans notre étude était de $57.3\% \pm 18.2\%$. Les données de la littérature sont disparates selon les populations étudiées et les systèmes de soins. Dans le registre international GARFIELD-AF (17), ayant inclus 9934 patients en FANV, le TTR moyen était de 55%. Les patients bien anti coagulés, définis dans cette étude par un $TTR > 65\%$, représentaient 58.9%. Dans le sous-groupe Asie, seule 16.7% avaient un bon TTR contre 49.4% en Europe et 24.5%.

Dans une revue systématique incluant 47 études et évaluant la qualité de l'anticoagulation par AVK (22), Wan et al ont retrouvé un TTR variant entre 29% et 75%. Le TTR moyen dans les études rétrospectives était de 56.4% ce qui est comparable à notre étude. Dans cette revue, on a conclu que pour réduire de 1% par an le taux de saignement majeur ou d'accident thromboembolique, il faut une amélioration du TTR de 7% et 12% respectivement.

Il est bien établi que le TTR est bien corrélé à la survenue des événements thromboemboliques et hémorragiques (23, 24). Dans la revue systématique de Wan et al. (22), il a été bien démontré en forte corrélation linéaire négative entre ces événements majeurs et le TTR dans les études rétrospectives. Cette corrélation était moins marquée dans les études prospectives et ceci est lié une surveillance plus étroite des patients inclus.

La méta-analyse de Ruff et al sur les anticoagulants oraux directs (AOD) vs warfarine (25), nous amène à considérer le taux de 66% comme objectif critique du TTR des patients sous AVK. En effet, ils ont montré que le risque de saignement majeur est significativement plus faible sous

AOD lorsque le TTR est inférieur à 66% comparé au risque dans le cas où il est supérieur à 66 %. Ces constatations sont en accord avec la plupart des données de la littérature qui considèrent que l'objectif de TTR ne devrait pas être inférieur à 65%. La dernière recommandation de L'ESC sur la prise en charge de la FA fixe ce seuil à 70%.

Dans une autre revue systématique plus récente, Vestergaard et al. ont retrouvé que l'amélioration du TTR réduisait les accidents thromboemboliques et hémorragiques dans la plupart des études (26). Après ajustement, il a été constaté que les TTR élevés diminuaient plutôt les hémorragies majeures. Il faut noter que cette revue a inclus les essais prospectifs des AOD vs AVK, donc il existe un biais de sélection et ceci ne reflète forcément pas les constats de la vie réelle.

Dans notre étude les taux d'accidents thromboemboliques et hémorragiques étaient de 2.8% et 3.6% pour cent patients-année respectivement. Ils sont plus élevés que ceux enregistrés dans le registre suédois Auricula (1.7% et 2.6%) (16). Ceci est lié à une meilleure qualité d'anticoagulation de leurs patients avec un TTR moyen de 75.5%.

Dans l'étude turque de Celik et al. (27), où 42.6% des patients avaient une prothèse valvulaire mécanique, le taux de saignement majeur était de 3.2%. Le TTR moyen était de 49.5%.

En se comparant à l'ensemble des études rapportés dans le tableau 2, on remarque que nos taux d'hémorragies majeures est assez proche mais les taux d'accidents thromboemboliques plus élevé. Ceci est lié à une forte proportion de patients en FAV dont le potentiel thrombogène est plus élevé.

Limites de l'étude

Vu le caractère rétrospectif de l'étude, les patients décédés d'un événement thromboembolique ou hémorragique n'ont pas été inclus. D'autre part, le nombre limité d'INR pratiqué par année limite la fiabilité du TTR. Tous les résultats des INR pratiqués ne sont pas consignés dans les dossiers et de ce fait non pris-en compte lors du calcul du TTR.

Le TTR ne reflète pas le temps passé en zone supra ou infra thérapeutique. Nous n'avons pas rapporté le temps passé au-dessus et au-dessous de l'INR cible. Ces informations sont rapportées dans certaines études et permettent d'affiner l'analyse de la qualité de l'anticoagulation.

CONCLUSION

La fibrillation auriculaire est le trouble du rythme le plus fréquent et sa prévalence est en augmentation avec le vieillissement de notre population. Elle est à l'origine d'une morbi-mortalité importante la hissant au rang des problèmes de santé publique. Le traitement anticoagulant par AVK reste toujours la pierre angulaire de la prise en charge. Un traitement bien conduit assure une réduction du risque thromboembolique et minimise la survenue d'hémorragies inhérentes à cette thérapeutique. En effet, l'amélioration de l'anticoagulation des patients en FA passe par plusieurs axes ayant tous un seul but : une réduction du risque thromboembolique à un moindre coût hémorragique.

Ainsi, le monitoring du TTR des patients doit faire partie intégrante du suivi. Ceci devrait impliquer plusieurs intervenants (biologistes, administrateurs...) afin d'avoir l'historique des contrôles de l'hémostase et un calcul automatique du TTR. Ce monitoring permettrait de garder l'attention sur la balance bénéfique/risque des AVK et d'adapter la prise en charge au besoin.

REFERENCES

- 1- Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005155.
- 2- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-988.
- 3- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-2962.
- 4- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, et al. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130(23):e270-1.
- 5- Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68(2):116-121.
- 6- Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011;13(5):723-746.

- 7- Vestergaard AS, Skjøth F, Larsen TB, Ehlers LH. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS ONE* 12(11):e0188482.
- 8- Ben Ameer Y, Chaabane O, Zairi I, Longo S, Battikh K, Slimane ML. Les accidents hémorragiques graves sous antivitamines K: Etude descriptive et pronostique. *Tunis Med* 2009 ; 87(11):169 - 172.
- 9- Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):692–694.
- 10- Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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):263–272.
- 11- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. 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):1093–1100.
- 12- Lip GYH. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011;9 Suppl 1:344–351.
- 13- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69(3):236–239.
- 14- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33(19):2451–2496.
- 15- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38(36):2739–2791.
- 16- Wieloch M, Sjölander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thromboembolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J* 2011;32(18):2282–2289.
- 17- Haas S, ten Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand J-P, Camm AJ, et al. Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS ONE* 2016;11(10):e0164076.
- 18- Drissa H, Essafi N, Mahjoub H, Ben Farhat M, Boujnah MR, Haouala H, et al. [Multicenter study of atrial fibrillation]. *Tunis Med* 2003;81 Suppl 8:625–631.
- 19- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139–1151.
- 20- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med* 2015;128(12):1306-1313.e1.
- 21- Alam M, Bandiali SJ, Shahzad SA, Lakkis N. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10(3):283–291.
- 22- Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1(2):84–91.
- 23- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118(20):2029–2037.
- 24- Van Den Ham HA, Klungel OH, Leufkens HGM, Van Staa TP. The patterns of anticoagulation control and the risk of stroke, bleeding and mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):107–115.
- 25- 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):955–962.
- 26- Vestergaard AS, Skjøth F, Larsen TB, Ehlers LH. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS ONE* 12(11):e0188482.
- 27- Çelik A, İzci S, Kobat MA, Ateş AH, Çakmak A, Çakıllı Y, et al. The awareness, efficacy, safety, and time in therapeutic range of warfarin in the Turkish population: WARFARIN-TR. *Anatol J Cardiol* 2016;16(8):595–600.