

KÜSIMUS

Kas kroonilise neeruhaigusega patsientidel kasutada NOACi või varfariini parema ravitumuse saamiseks?

SIHTRÜHM:	kroonilise neeruhaigusega patsient
SEKKUMINE:	NOAC
VÕRDLUS:	varfariin
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Ajuinsult või süsteemne emboolia; KNH G3>G4; AF ; Raske verejooks; KNH G3>G4; AF ; Ajuinfarkt; KNH G3>G4; AF ; Ajuhemorraagia; KNH G3>G4; AF ; Üldsuremus; KNH G3>G4; AF ; Seedetrakti verejooks; KNH G3>G4; AF ; Raske verejooks; CrCl 30-50 ml/min, VTE; Korduv VTE; CrCl 30-50; VTE ; Ajuinsult või süsteemne emboolia; CrCl 25-50 ml/min; AF ; Ajuinsult või süsteemne emboolia; AF; CrCl<60 ml/min (G3-G4); Raske verejooks; AF; CrCl <60 ml/min (G3-G4); Üldsuremus; AF; CrCl <60 ml/min (G3-G4); Äge neerukahjustus (kõik AF patsiendid va ESRD) ; Neerufunktsiooni halvenemine (eGFR-i langus >25%–30%) (kõik AF patsiendid va ESRD) ; Lõppstaadiumi neerupuudulikkus (kõik AF patsiendid va ESRD); Ajuhemorraagia (CrCl >30 ml/min; G2-G3); AF; ; Ajuinsult või süsteemne emboolia (CrCl >15 ml/min;G2-G4); AF; Raske verejooks (CrCl >15 ml/min; G2-G4); AF;

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Ei<input type="radio"/> Pigem ei<input type="radio"/> Pigem jah<input checked="" type="radio"/> jah<input type="radio"/> Varieerub<input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>Koostatava ravijuhendi jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instrumendiga kuus rahvusvahelist ravijuhendit, et leida teaduslik tõendusmaterjal tööühma poolt püstitatud kliinilistele küsimustele vastamiseks ja soovitude andmiseks. AGREE II alusel olid kõik hinnatud juhendid kaasamiseks piisavalt hea kvaliteediga.</p> <p>Antikoagulantravi käsitleb hinnatud ravijuhenditest kaks:</p> <ul style="list-style-type: none">• 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (1)• 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society (2) <p>Kummaski ravijuhendis ei käsitleta konkreetselt kroonilise neeruhaigusega patsientide antikoagulantravi valikut ja varfariini ning NOAC-ide eeliseid või puudusi antud patsiendirühmal. Soovitude andmisel on lähtutud ravimitootjate soovitudest NOAC-ide annustamisel, võttes seejuures arvesse ka neerufunktsiooni langust.</p>	

	<p>Suurtele RCT ravimuuringutele (ARISTOTLE 2010; ENGAGE AF-TIMI 48 2013; RE-LY 2009; ROCET AF 2010) viidates tuuakse ESC ravijuhendis välja, et kerge kuni mõõduka KNH puhul (CrCl 30 - 49 mL/min) olid NOACide ohutuse ja efektiivsuse tulemused sarnased ilma KNHta patsientide tulemustega. Raskema KNH korral on andmed puudulikud. Veel rõhutatakse ravijuhendis, et Euroopa Raviameti poolt ei ole heakskiitu kasutamaks NOAC-e patsientidel, kelle CrCl on väiksem kui 15 mL/min või kes saavad dialüüsravi. Soovitusi antud teema kohta ESC ravijuhendis ei ole. (1)</p> <p>2019 AHA ravijuhendis on KNH patsientide antikoagulantravi osas samuti infot vähe, soovitused on keskendunud lõppstaadiumi neeruhaigusega patsientidele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kodade virvendusarütmiaga patsientidel, kelle CHA2DS2-VASc skoor naistel on 2 või suurem ja meestel 3 või suurem ja kaasneb lõppstaadiumi neeruhaigus (s.h. dialüüsravi) võib olla mõistlik määrata suukaudne antikoagulatsioon varfariini (INR 2.0 - 3.0) või apiksabaaniga (Iib B-NR - nõrk soovitus, põhineb dialüüsipatsientidel läbi viidud vaatlusuuringute andmetel). (2) • Kodade virvendusarütmiaga ja lõppstaadiumi neeruhaigusega patsientidel ei soovitata kasutada dabigatraani, rivaroksabaani ja edoksabaani, kuna puudub tõendus, et antud patsiendirühmal ületaks kasu riski. (III, C-EO - nõrk soovitus/puudub kasu, ekspertide arvamus). (2) 	
--	--	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Tühine ○ Väike ● keskmine ○ Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p><u>Kõikide ajuinsultide (isheemiline ja hemorraagiline) ja embooliate ennetamine kodade virvendusarütmiaga KNH patsientidel</u></p> <p>Cochrane süstemaatilise ülevate alusel (5 uuringut, - ARISTOTLE 2010; ENGAGE AF-TIMI 48 2013; J-ROCET AF 2012; RE-LY 2009; ROCET AF 2010; 12545 patsienti, G3-G4 KNH) on võimalik, et insuldi ja embooliliste tüsistuste ennetamises on NOACidel on teatud eelis varfariini ees, kuid statistilist erinevust siiski ei leitud (RR 0.81, 95% CI 0.65 - 1.00; mõõdukas tõenduse kvaliteet) (3). Ka (4) süstemaatilise ülevaate alusel ei leitud NOACide selget eelist insultide ja embooliate ennetamisel võrreldes varfariiniga (4 uuringut, 11474 patsienti; RR 0,91, 95% CI 0,79 - 1,06, madal tõenduse kvaliteet).</p> <p>Ajuinfarktide ennetamises on NOAC-id ja varfariin samaväärsed (3).</p>	<p>NOAC on varfariiniga võrdne või natuke parem.</p> <p>Varfariini puhul oluline jälgida teiste ravimitega ja toiduainetega koostoimet, NOACi puhul mitte.</p>

	<p>Paremat ravitulemust NOAC-idega insultide ja embooliate ennetamisel näitasid samuti kaks metaanalüüsi. NOACide eelis tuli välja (5) metaanalüüsis, kuhu lisaks eelnimetatud RCT-le lisati ka 14 kohortuuringut (kokku 138 624 patsienti, KNH G3 ja vähem). Patsientidel GFR-ga alla 60 ml/min oli NOAC-i ravirühmas võrreldes varfariini rühmaga vähem ajuinsulte ja emboolilisi tüsistusi (HRpooled 0.78, 95% CI 0.72–0.85, I2 = 16,6%; madal tõenduse kvaliteet). Samale tulemusele jõuti ka (6) metaanalüüsis (5 uuringut, 48293 patsienti, KNH G1-G4; RR 0,73; 95% CI 0,62-0,85; I2=45%; keskmine tõenduse kvaliteet).</p> <p><u>Üldsuremus</u></p> <p>Väiksem üldsuremus NOAC-i kasutajate rühmas leiti ühes metaanalüüsis (pooled HR 0.83, 95% CI 0.72–0.96; I2 = 81.2%, madal tõenduse kvaliteet), kuid uuringute vaheline heterogeensus oli väga suur. (5)</p> <p>Samad RCT-d olid kaasatud ka Cochraine 2017 metaanalüüsis, kus erinevust NOACi ja varfariini ravirühmade vahel suremuses ei leitud (keskmine tõenduse kvaliteet) (3).</p> <p><u>Trombembolia</u></p> <p>Venoosse trombembolia (VTE) raviefekti KNH patsientidel oli käsitletud ühes metaanalüüsis, kus analüüsiti antikoagulantravil olevatel patsientidel korduva VTE riski. Erinevust NOACi ja varfariini vahel raviefektiivsuses ei leitud (4 uuringut, 1741 patsienti, KNH G3-G5; RR 0,68, 95% ci 0,42 - 1,11; i2 = 18%; keskmine tõenduse kvaliteet). (4)</p>	
--	--	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Suur ○ keskmine ● Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p><u>Hemorraagiad</u></p> <p>Vähem esines rasked verejookse NOAC rühmas KNH ja kodade virvendusarütmia patsientidel nii (5) metaanalüüsis (19 uuringut, 12521 patsienti; HRpooled 0.76, 95% CI 0.64–0.89, I2 = 85.7%, madal tõenduse kvaliteet) kui ka (6) metaanalüüsis (4 uuringut, 47919 patsienti, RR 0.77, 95% CI 0.66–0.90; I2=72%; madal tõenduse kvaliteet). Ühes metaanalüüsis leiti, et KNH patsientidel on ka venoosse trombembolia ravi NOACiga väiksema raskete hemorraagiade riskiga kui varfariin kui (4 uuringut, 1729 patsienti; RR 0,65 , 95% CI 0,45 0,94; I2=28%, keskmine tõenduse kvaliteet). (4)Ka Cochraine ülevaates esines kodade virvendsarütmia ja KNH-ga patsientidel trend raskete hemorraagiade vähenemisele NOAC rühmas, kuid selgelt statistiliselt olulist erinevust ei ilmnenud. (3).</p>	<p>NOACidel on soovimatut mõju vähem, nt väiksem veritsusrisk (mis on kõige olulisem tulemusnäitaja).</p> <p>Varfariinidel soovimatu mõju pigem suur.</p>

	<p>Ajuhemorraagiate esinemine toodi eraldi välja kahes metaanalüüsis, kusjuures mõlema analüüsi alusel oli NOAC rühmas risk ajuhemorraagia tekkeks 2,3 korda väiksem. Esimesse metaanalüüsi kaasati vaid G3 ja G4 raskusastmes KNH-ga patsiendid (5 uuringut, 12521 patsienti, RR 0,43, 95% CI 0,27 - 0,69, I2= 25,34%, keskmine tõenduse kvaliteet) (3). Teises uuringus analüüsiti G2-G3 KNH patsientide andmeid (3 uuringut, 27374 patsienti, RR 0,43, 95% CI 0,33 - 0,56; I2=13%, keskmine tõenduse kvaliteet) (6).</p> <p>Seedetrakti verejooksude osas olulist erinevust ei näidatud. (3)</p> <p>Neerukahjustus Neerukahjustusega seotud tulemusnäitajaid antikoagulantravi saavatel patsientidel on analüüsitud vaid ühes metaanalüüsis, mis põhines 11 RCT-l ja 7 kohortuuringul (kokku kodade virvendusarütmia 285201 patsienti). Patsientide neerufunktsiooni uuringutesse kaasamisel ei ole metaanalüüsi andmetes esitatud. Uuringutevahelise suure heterogeensuse tõttu on antud metaanalüüsi tõendus madal.</p> <p>Leiti, et võrreldes varfariiniga esies NOAC rühmas vähem ägedat neerukahjustust (HR 0.70, 95% CI 0.64–0.76; I2=83,37%, väga madal tõenduse kvaliteet). Ka KNH patsientidel (eGFR alla 60 ml/min) läbiviidud alarühma analüüsis olid tulemused sarnased (HR 0,6, 95% CI 0,48-0,75; I2=93,77, madal tõenduse kvaliteet). Samuti esinens NOACi rühmas vähem neerufunktsiooni halvenemist (defineeritud kui eGFR-i langus > 25% baasväärtusest) (HR 0.83, 95% CI, 0.73–0.95; I2=75.57%, madal tõenduse kvaliteet) ja lõppstaadiumi neerupuudulikkuse kujunemist (HR 0.82; 95% CI, 0.78–0.86; I2=0; väga madal tõenduse kvaliteet). (7)</p>	
--	--	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Väga madal ○ madal ● keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Tõendus põhineb viiel süstemaatilisel ülevaatel ja metaanalüüsil, millest nelja puhul on analüüsitud peamiselt suurte juhuslikustatud kontrolluurungute (ARISTOTLE 2010; ENGAGE AF-TIMI 48 2013; J-ROCKET AF 2012; RE-LY 2009; ROCKET AF 2010 - kõik sponsoreeritud ravimite tootjafirmade poolt) andmeid erineva KNH raskusastmega patsientide rühmades. Kahte metaanalüüsi on lisaks kaasatud ka kohortuuringute andmeid.</p> <p>Enamik uuringutesse kaasatud KNH patsientidest kuulus G3 rühma, kuid kaasatud võisid olla G2-G5 patsiendid. Käesolevas ülevaates ei ole kaasatud neeruasendusravi saavate patsientide andmeid. Ühes metaanalüüsis ei ole täpsustatud kaasatud patsientide neerufunktsiooni näitajaid.</p>	<p>Veritsusriski tulemusnäitaja puhul keskmine tase. Muude tulemusnäitajate puhul pigem madal. Veritsusrisk on kõige olulisem tulemusnäitaja.</p>

	<p>Uuringute vahel võis esineda varieeruvusi neerufunktsiooni määramisel (Cockcroft–Gault vs CKD-EPI valem).</p> <p>Üldistused on tehtud kogu NOAC-ide rühmale, kuigi üksikuuringutes võrreldi varfariiniga ühte NOAC-i rühma esindajat. Uuringutes võib esineda varieeruvusi NOAC-i annuste osas.</p> <p>Hospitaliseerimise, elukvaliteedi, ravikulu, elulemuse ja trombi rekanaliseerimise kohta uuringuid ei leitud.</p>	
--	---	--

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ oluline ebakindlus või varieeruvus ○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ○ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ● oluline ebakindlus või varieeruvus puudub 	<p>Kui ravitulemustes on NOAC-id varfariiniga vähemalt samaväärsed, siis hemorraagiliste ja neerutüsistuste väiksemat riski arvestades võivad NOAC-id olla patsientide poolt eelistatud.</p>	<p>Patsiendid eelistavad NOACe ka seetõttu, et ei pea INR-i määrama. Marevan võib olla soodsam (oleneb ka ravimi annusest), kuid hinnavahe patsientide jaoks ei ole väga suur. Varfariiniga suurenevad kulud korduvate vereanalüüside tõttu. Samuti võivad korduvad analüüsid veene kahjustada.</p> <p>Patsiendile on Marevani kasutamine koormavam kui NOACi kasutamine.</p>

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõttu viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ● pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>NOACid on leitud uuringute alusel vähemalt samaväärse ravitulemuse ja tõenäoliselt ohutuma kõrvaltoimete profiiliga kui varfariin.</p>	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ suur kulu ○ keskmine kulu ● mitteamvestatav kulu ja sääst ○ keskmine sääst ○ suur sääst ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 		<p>NOAC-id on kallimad, kuid vähenevad kulutused INR-i määramiseks.</p> <p>Ravimite hinnad (hind / 75% soodus / 90% soodus):</p> <p>Varfariin (lisandub INRi hind, tulemuse hindamine, ravi korrigeerimise visiit)</p> <p>Marevan Forte 5mg N100 - 11,19 / 9,08 / 8,66 eur</p> <p>Marevan 3 mg N 100 - 8,91 / 7,91 / 7,71 eur</p> <p>NOAC (INRi ei ole vaja teha)</p> <p>Eliquis 2,5mg N 60 - 46,81 / 13,58 / 6,93 eur</p> <p>Eliquis 5mg N 60 - 46,81 / 13,58 / 6,93 eur</p> <p>Xarelto 15mg N 28 - 43,70 / 12,80 / 6,62 eur</p> <p>Xarelto 20mg N 28 - 43,70 / 12,80 / 6,62 eur</p> <p>Pradaxa 110 mg N 60 - 43,94 / 12,86 / 6,64 eur</p> <p>Pradaxa 150mg N 60 - 44,50 / 13,00 / 6,70 eur</p> <p>Lixiana 30 mg N30 - 44,60 / 13,02 / 6,71 eur</p> <p>Lixiana 60 mg N 30 - 44,60 / 13,02 / 6,71 eur</p> <p>INRi hind 4,90 eurot.</p> <p>Patsiendi jaoks on keskmine sääst NOACiga (jäävad ära muud kulud).</p>
<p>Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?</p>		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> ○ Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ● kaasatud uuringud puuduvad 		
---	--	--

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ● kaasatud uuringud puuduvad 	Kulutõhususe analüüse ei leitud.	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ vähendab võrdsust ○ tõenäoliselt vähendab võrdsust ○ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ○ tõenäoliselt suurendab võrdsust ● suurendab võrdsust ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 		<p>Võrdsus suureneb kuna varfariinravi korral ei pruugi kõigil patsientidel olla võimalusi piisavalt sagedaseks INR-i kontrollimiseks ja raviefekt võib olla väiksem ja tüsistuste risk suurem. Lisaks on seni mitmed patsiendid jäänud ravita, kuna INR-i regulaarne kontrollimine ei ole võimalik.</p>

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda		

Teostatavus
Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda		

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad

OTSUS							
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise vastu <input type="radio"/>	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input checked="" type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input type="radio"/>
--	--	---	--	--

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Hindricks G, Potpara T et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*; 2020.
2. January CT, Wann LS et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*; 2019.
3. Kimachi M, Furukawa TA et al.. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*; 2017.
4. Parker K, Hartemink J et al. A systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants in advanced chronic kidney disease. *J Nephrol*; 2022.
5. Rhee T-M, Lee S-R et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med*; 2022.
6. Malhotra K, Ishfaq MF et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*; 2019.
7. Sitticharoenchai P, Takkavatakarn K et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Provide Less Adverse Renal Outcomes Than Warfarin In Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta Analysis. *J Am Heart Assoc*; 2021.