

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

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	NOAC	varfariin	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

**Ajuinsult või süsteemne emboolia; KNH G3>G4; AF (järelkontroll: vahemik 1.8 aastat kuni 2.8 aastat)**

5 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>a</sup>	puudub	158/6924 (2.3%)	163/5621 (2.9%)	<b>suhteline risk (RR) 0.81</b> (0.65 kuni 1.00)	<b>6 vähem / 1,000</b> (10 vähem kuni 0 vähem)	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	-----------------	-----------------	-----------------------------------------------------	---------------------------------------------------	------------------	------------

**Raske verejooks; KNH G3>G4; AF (järelkontroll: vahemik 1.8 aastat kuni 2.8 aastat)**

5 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	suur <sup>b</sup>	väike	suur <sup>a</sup>	puudub	309/6908 (4.5%)	308/5613 (5.5%)	<b>suhteline risk (RR) 0.79</b> (0.59 kuni 1.04)	<b>12 vähem / 1,000</b> (22 vähem kuni 2 rohkem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------------------	--------	-----------------	-----------------	-----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	---------------	------------

**Ajuinfarkt; KNH G3>G4; AF (järelkontroll: vahemik 1.8 aastat kuni 2.8 aastat)**

4 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	87/4496 (1.9%)	86/4495 (1.9%)	<b>suhteline risk (RR) 1.01</b> (0.75 kuni 1.36)	<b>0 vähem / 1,000</b> (5 vähem kuni 7 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	----------------	----------------	-----------------------------------------------------	---------------------------------------------------	---------------	------------

**Ajuhemorraagia; KNH G3>G4; AF (järelkontroll: vahemik 1.8 aastat kuni 2.8 aastat)**

5 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>a</sup>	puudub	38/6908 (0.6%)	77/5613 (1.4%)	<b>suhteline risk (RR) 0.43</b> (0.27 kuni 0.69)	<b>8 vähem / 1,000</b> (10 vähem kuni 4 vähem)	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	----------------	-----------------------------------------------------	---------------------------------------------------	------------------	------------

**Üldsuremus; KNH G3>G4; AF (järelkontroll: vahemik 1.8 aastat kuni 2.8 aastat)**

4 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>a</sup>	puudub	383/5450 (7.0%)	332/4145 (8.0%)	<b>suhteline risk (RR) 0.91</b> (0.78 kuni 1.05)	<b>7 vähem / 1,000</b> (18 vähem kuni 4 rohkem)	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	-----------------	-----------------	-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------	------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	NOAC	varfariin	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

**Seedetrakti verejooks; KNH G3>G4; AF (järelkontroll: vahemik 1.8 aastat kuni 2.8 aastat)**

2 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>a</sup>	puudub	69/2846 (2.4%)	49/2832 (1.7%)	<b>suhteline risk (RR) 1.40</b> (0.97 kuni 2.01)	<b>7 rohkem / 1,000</b> (1 vähem kuni 17 rohkem)	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	----------------	-----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	------------------	------------

**Raske verejooks; CrCl 30-50 ml/min, VTE (järelkontroll: vahemik 5.4 kuud kuni 7 kuud)**

4 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>c,d</sup>	puudub	42/869 (4.8%)	65/860 (7.6%)	<b>suhteline risk (RR) 0.65</b> (0.45 kuni 0.94)	<b>26 vähem / 1,000</b> (42 vähem kuni 5 vähem)	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	---------------------	--------	---------------	---------------	-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------	------------------	------------

**Korduv VTE; CrCl 30-50; VTE (järelkontroll: vahemik 5.4 kuud kuni 7 kuud)**

4 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>c,d</sup>	puudub	26/874 (3.0%)	38/867 (4.4%)	<b>suhteline risk (RR) 0.68</b> (0.42 kuni 1.11)	<b>14 vähem / 1,000</b> (25 vähem kuni 5 rohkem)	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	---------------------	--------	---------------	---------------	-----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	------------------	------------

**Ajuinsult või süsteemne emboolia; CrCl 25-50 ml/min; AF (järelkontroll: vahemik 1.8 aastat kuni 2.8 aastat)**

4 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>b</sup>	väike	väike	suur <sup>c,d</sup>	puudub	340/6366 (5.3%)	317/5108 (6.2%)	<b>suhteline risk (RR) 0.91</b> (0.79 kuni 1.06)	<b>6 vähem / 1,000</b> (13 vähem kuni 4 rohkem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	---------------------	--------	-----------------	-----------------	-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------	---------------	------------

**Ajuinsult või süsteemne emboolia; AF; CrCl <60 ml/min (G3-G4) (järelkontroll: vahemik 139 päeva kuni 5.5 aastat)**

18 <sup>3,e</sup>	randomiseeritud uuringud	väike <sup>f</sup>	väike	väike	suur <sup>g</sup>	puudub	NOACi rühmas oluliselt väiksem insuldi ja trombemboolia esinemissagedus: HRpooled = 0.78, 95% CI 0.72–0.85, I2 = 16.6%			⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------------------	--------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	------------------	------------

**Raske verejooks; AF; CrCl <60 ml/min (G3-G4) (järelkontroll: vahemik 139 päeva kuni 5.5 aastat)**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	NOAC	varfariin	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
19 <sup>3,e</sup>	randomiseeritud uuringud	väike <sup>f</sup>	suur <sup>b</sup>	väike	suur <sup>g</sup>	puudub	NOAC rühmas esines oluliselt vähem raskeid veritsusi: HRpooled = 0.76 (95% CI 0.64–0.89), I2 = 85.7%		⊕⊕○○	Madal	KRIITILINE	

Üldsuremus; AF; CrCl <60 ml/min (G3-G4) (järelkontroll: vahemik 139 päeva kuni 5.5 aastat)

9 <sup>3,h</sup>	randomiseeritud uuringud	väike <sup>f</sup>	suur <sup>b</sup>	väike	suur <sup>g</sup>	puudub	NOAC rühmas on väiksem üldsuremus: HR pooled= 0.83 (95% CI 0,72 - 0,96), I2= 81,2%		⊕⊕○○	Madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	--------------------	-------------------	-------	-------------------	--------	------------------------------------------------------------------------------------	--	------	-------	------------

Äge neerukahjustus (kõik AF patsiendid ja ESRD) (järelkontroll: vahemik 1 kuud kuni 48 kuud)

14 <sup>4,i</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	suur <sup>b</sup>	suur <sup>j</sup>	suur <sup>a</sup>	puudub	NOAC rühmas oluliselt väiksem AKI esinemissagedus: HR,0.70; 95% CI, 0.64–0.77; P<0.001, I2=83,37%(KNH patsientide subgrupi analüüsis HR 0,6; 95% CI 0,48-0,75; I2=93,77)		⊕○○○	Väga madal	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------------------	-------------------	--------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------	------------	------------

Neerufunktsiooni halvenemine (eGFR-i langus >25%–30%) (kõik AF patsiendid ja ESRD) (järelkontroll: vahemik 19.6 kuud kuni 24 kuud)

4 <sup>4,k</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	suur <sup>b</sup>	suur <sup>j</sup>	väike	puudub	NOAC rühmas vähem neerufunktsiooni halvenemist: HR 0.83; 95% CI, 0.73–0.95; P=0.006; I2=75.57%		⊕⊕○○	Madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------------------	-------	--------	------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------	-------	------------

Lõppstaadiumi neerupuudulikkus (kõik AF patsiendid ja ESRD) (järelkontroll: vahemik 21 kuud kuni 24 kuud)

3 <sup>4</sup>	jälgimisuuritud	väike	väike	suur <sup>j</sup>	väike	puudub	NOAC rühmas kujunes vähemal hulgal patsientidel ESRD: HR, 0.82; 95% CI, 0.78–0.86; P<0.001; I2=0		⊕○○○	Väga madal	KRIITILINE
----------------	-----------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------	------------	------------

Ajuhemorraagia (CrCl >30 ml/min; G2-G3); AF; (järelkontroll: vahemik 24 kuud kuni 36 kuud)

3 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>a</sup>	puudub	100/13663 (0.7%)	233/13700 (1.7%)	<b>suhteline risk (RR) 0.43</b> (0.33 kuni 0.56)	<b>10 vähem / 1,000</b> ( 11 vähem kuni 7 vähem)	⊕⊕⊕○	Keskmine	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	------------------	------------------	-----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	------	----------	------------

Ajuinsult või süsteemne emboolia (CrCl >15 ml/min;G2-G4); AF (järelkontroll: vahemik 12 kuud kuni 36 kuud)

5 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>a</sup>	puudub	606/24187 (2.5%)	818/24106 (3.4%)	<b>suhteline risk (RR) 0.73</b> (0.62 kuni 0.85)	<b>9 vähem / 1,000</b> ( 13 vähem kuni 5 vähem)	⊕⊕⊕○	Keskmine	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	------------------	------------------	-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------	------	----------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	NOAC	varfariin	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

**Raske verejooks (CrCl >15 ml/min; G2-G4); AF (järelkontroll: vahemik 12 kuud kuni 36 kuud)**

4 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	suur <sup>b</sup>	väike	suur <sup>a</sup>	puudub	1205/24011 (5.0%)	1496/23908 (6.3%)	<b>suhteline risk (RR) 0.77</b> (0.66 kuni 0.90)	<b>14 vähem / 1,000</b> ( 21 vähem kuni 6 vähem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------------------	--------	-------------------	-------------------	-----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	---------------	------------

**CI:** usaldusintervall; **RR:** riskimäär

#### Selgitused

- lai usaldusvahemik
- suur heterogeensus
- väike valim
- lühike jälgimisaeg
- kaasatud 5 RCT-d (ARISTOTLE 2010; ENGAGE AF-TIMI 48 2013; J-ROCKET AF 2012; RE-LY 2009; ROCKET AF 2010) + ülejäänud jälgimisuuringud
- kaasatud jälgimisuuringute üldist nihke tõenäosust hinnatud mõõdukaks
- võrreldud erinevat tüüpi uuringuid (RCT-d + jälgimisuuringud), mõnel uuringul väga lühike jälgimisaeg, väike valim
- kaasatud 4 RCT-d (ARISTOTLE 2010; ENGAGE AF-TIMI 48 2013; J-ROCKET AF 2012; RE-LY 2009) + ülejäänud jälgimisuuringud
- 9 RCT + 5 kohortuuringut
- kaasatud nii KNHga kui ka ilma neeruhaiguseta patsiendid
- 2 RCT-d + 2 kohortuuringut

#### Viited

- 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.
- Parker K, Hartemink J et al. A systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants in advanced chronic kidney disease. J Nephrol; 2022.
- 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.
- 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.
- Malhotra K, Ishfaq MF et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Neurology; 2019.