

# AJUSTE DE ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS À FUNÇÃO RENAL NA FIBRILHAÇÃO E FLUTTER AURICULAR

## DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS ADJUSTMENT TO RENAL FUNCTION IN ATRIAL FIBRILLATION AND ATRIAL FLUTTER

Mariana Pereira<sup>1</sup>, Nuno Caires<sup>2</sup>, Maria Beatriz Morgado<sup>3</sup>, Rita L. Silva<sup>4</sup>, Catarina Capella<sup>5</sup>

1. Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. Unidade de Saúde Familiar Vista Tejo, Agrupamentos de Centros de Saúde Almada Seixal. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.

2. Médico Interno de Medicina Geral e Familiar. Unidade de Saúde Familiar Fernão Ferro Mais, Agrupamentos de Centros de Saúde Almada Seixal. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.

3. Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. Unidade de Saúde Familiar Cova da Piedade, Agrupamentos de Centros de Saúde Almada Seixal. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.

4. Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. Unidade de Saúde Familiar São João do Pragal, Agrupamentos de Centros de Saúde Almada Seixal. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.

5. Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. Unidade de Saúde Familiar Almada, Agrupamentos de Centros de Saúde Almada Seixal. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.

### MORADA E E-MAIL DO AUTOR RESPONSÁVEL

Rua São Lourenço Poente. 2825-023 Monte da Caparica; mariana.ro.pereira@gmail.com

<https://doi.org/10.58043/rphrc.55>

### Resumo

**Introdução:** A fibrilhação e o flutter auricular são taquiarritmias frequentes, cuja terapêutica anticoagulante depende do ajuste à função renal. O objetivo deste estudo foi avaliar a adequação da prescrição de anticoagulantes orais diretos em adultos com estas patologias.

**Métodos:** Realizámos um estudo observacional transversal em 5 unidades de saúde familiar. Incluímos adultos com fibrilhação ou flutter auricular, taxa de filtração glomerular inferior a 50 mL/min, medicados com um anticoagulante oral direto e com registo de peso e creatinina entre junho de 2020 e maio de 2021. Calculámos a taxa de filtração glomerular através da fórmula Cockcroft-Gault e avaliamos a adequação terapêutica de acordo com o Resumo das Características do Medicamento. Realizámos uma análise descritiva da população e uma análise da associação entre a adequação terapêutica e as características dos doentes, assim como com os fármacos prescritos.

**Resultados:** Dos 95 utentes, 43 (45,3%) eram do sexo masculino, com idade média de 83 anos. Identificámos 46 (48,4%) com prescrição inadequada, dos quais 43 (45,3%) possuíam uma posologia incorreta e 3 (3,2%) apresentavam contra-indicação para anticoagulante oral direto. Não verificámos uma associação entre a adequação da prescrição terapêutica e as características dos doentes, nem com o fármaco utilizado.

**Discussão:** A prescrição de anticoagulantes orais diretos não ajustada à função renal parece ser elevada, colocando em risco a eficácia e a segurança destes fármacos. A determinação da taxa de filtração glomerular é imprescindível para uma prescrição adequada de anticoagulantes orais diretos em doentes com fibrilhação ou flutter auricular.

### Abstract

**Introduction:** Atrial fibrillation and flutter are prevalent conditions. Direct oral anticoagulants require dose adjustment to glomerular filtration rate. The objective of this study was to assess the quality of prescription of direct oral anticoagulants in adults with these pathologies.

**Methods:** We conducted an observational study in 5 Portuguese health care centers. We included adults with atrial fibrillation or flutter, a glomerular filtration rate under 50 mL/min, treated with direct oral anticoagulants and with updated weight and creatinine between June 2020 and May 2021. Glomerular filtration rate was calculated using Cockcroft-Gault formula and direct oral anticoagulants' prescription adequacy was confirmed according to the summary of product characteristics. A descriptive analysis of the population was made. A correlation between prescription adequacy and patient characteristics, as well as the prescribed direct oral anticoagulant was assessed.

**Results:** From 95 adults, 43 (45,3%) were male, with an average age of 83 years. 46 (48,4%) presented with inadequate anticoagulant prescription, from whom, 43 (45,3%) had an incorrect dosage and 3 (3,2%) had a formal contraindication to the treatment. We found no association between prescription adequacy, sociodemographic characteristics or the prescribed direct oral anticoagulant.

**Discussion:** This study suggests that there is an important prevalence of inappropriate prescription of direct oral anticoagulant in patients with reduced glomerular filtration rate in primary health care, compromising the efficacy and safety of this medication. The glomerular filtration rate vigilance is necessary for a correct prescription of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and flutter.

### Palavras-Chave:

Anticoagulantes;  
taxa de filtração  
glomerular;  
fibrilhação auricular;  
flutter auricular

### Keywords:

Anticoagulants;  
glomerular  
filtration Rate;  
atrial fibrillation;  
atrial flutter



## Introdução

A Fibrilhação Auricular (FA) é um tipo de taquiarritmia supraventricular com ativação auricular elétrica descoordenada, traduzindo-se numa contração auricular ineficaz. Trata-se da arritmia mantida mais frequente, constituindo uma importante causa de morbidade para os doentes e uma sobrecarga dos sistemas de saúde.<sup>1</sup> Segundo o estudo Safira de 2018, a prevalência de FA em Portugal é de cerca de 9%.<sup>2</sup>

O Flutter Auricular (FLA) é uma taquiarritmia auricular organizada, que comporta maior risco de eventos tromboembólicos tal como a FA<sup>3</sup> e, apesar do FLA poder existir como arritmia auricular isolada, uma porção significativa de pacientes desenvolverão subsequentemente FA.<sup>4</sup>

A anticoagulação oral é o pilar principal do tratamento de indivíduos com FA e FLA, reduzindo o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e a mortalidade.<sup>5</sup> Os Anticoagulantes Orais Diretos (DOAC) constituem, cada vez mais, uma alternativa aos antagonistas da vitamina K (AVK) para a profilaxia de tromboembolismo em doentes com FA e FLA pela sua comodidade e perfil de segurança.<sup>5</sup> A eficácia e segurança destes fármacos dependem da posologia prescrita, sendo que esta varia de acordo com a idade, peso, função renal e hepática, bem como com a medicação habitual do indivíduo.<sup>6</sup> A correta prescrição destes fármacos torna-se assim desafiante, estimando-se que cerca de um terço dos indivíduos presente pelo menos um critério inapropriado de prescrição.<sup>7</sup>

Relativamente à função renal, é impreterível o ajuste do regime terapêutico de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG), dadas as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos DOAC, pelo que deverão ser evitados nas formas avançadas de doença renal crónica (DRC).<sup>8</sup> Dada a vasta aplicação em estudos sobre prevenção de AVC em doentes com FA, utiliza-se a fórmula Cockcroft-Gault para o cálculo da TFG.<sup>4</sup>

Este estudo tem como objetivo primário caracterizar a proporção de adultos com FA ou FLA, com TFG inferior a 50mL/min, incorretamente tratados com DOAC; e como objetivo secundário identificar a proporção de adultos com FA ou FLA com terapêutica anticoagulante adequada.

## Métodos

Realizámos um estudo observacional transversal. Considerámos todos os utentes adultos inscritos nas Unidades Funcionais USF Cova da Piedade, Almada, Fernão Ferro Mais, São João do Pragal e Vista Tejo com o diagnóstico de FLA ou FA (codificação K78 da Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários – ICPC-2), com TFG inferior a 50mL/min, medicados na respectiva USF com DOAC e com registo de peso e creatinina entre 1 de junho de 2020 e 31 de maio de 2021. Excluámos utentes a quem foi prescrito DOAC com uma posologia não explícita e óbitos à data da colheita de dados (31 de julho de 2021). Extraímos as variáveis género, idade, peso e creatinina da plataforma MIM@UF. Determinámos a TFG através da fórmula Cockcroft-Gault, com base nos registos de peso e creatinina atualizados. Optámos por determinar a TFG, em detrimento da utilização da TFG calculada automaticamente pela aplicação SClinico, dado tratar-se de um parâmetro que não se encontrava previamente calculado e disponível para todos os utentes.

Recolhemos a informação relativa à prescrição de DOAC (Rivaroxabano, Apixabano, Dabigatran e Edoxabano) através da plataforma de Prescrição Electrónica de Medicamentos. Para efeitos de análise, considerámos a última prescrição de DOAC efetuada entre 1 de junho de 2020 e 31 de maio de 2021, com origem na USF em que o utente se encontra inscrito. Deste modo, reduzimos a possibilidade de avaliar prescrições médicas desatualizadas, tendo em consideração o intervalo temporal em estudo.

Avaliámos a adequação da terapêutica através de critérios de prescrição baseados na TFG, idade, peso e medicação crónica do utente, conforme esquematizado na Fig. 1, de acordo com a informação disponível no Resumo das Características do Medicamento. Categorizámos a avaliação da prescrição terapêutica, dicotomicamente, como “adequada” e “não adequada”. Classificámos a não adequação da prescrição terapêutica em “posologia incorreta” e “contraindicado”.

A síntese dos dados foi realizada com recurso ao programa Microsoft Excel.

Analisámos os utentes descritivamente e univariadamente através das variáveis consideradas. Caracterizámos descritivamente os utentes cuja prescrição foi “não

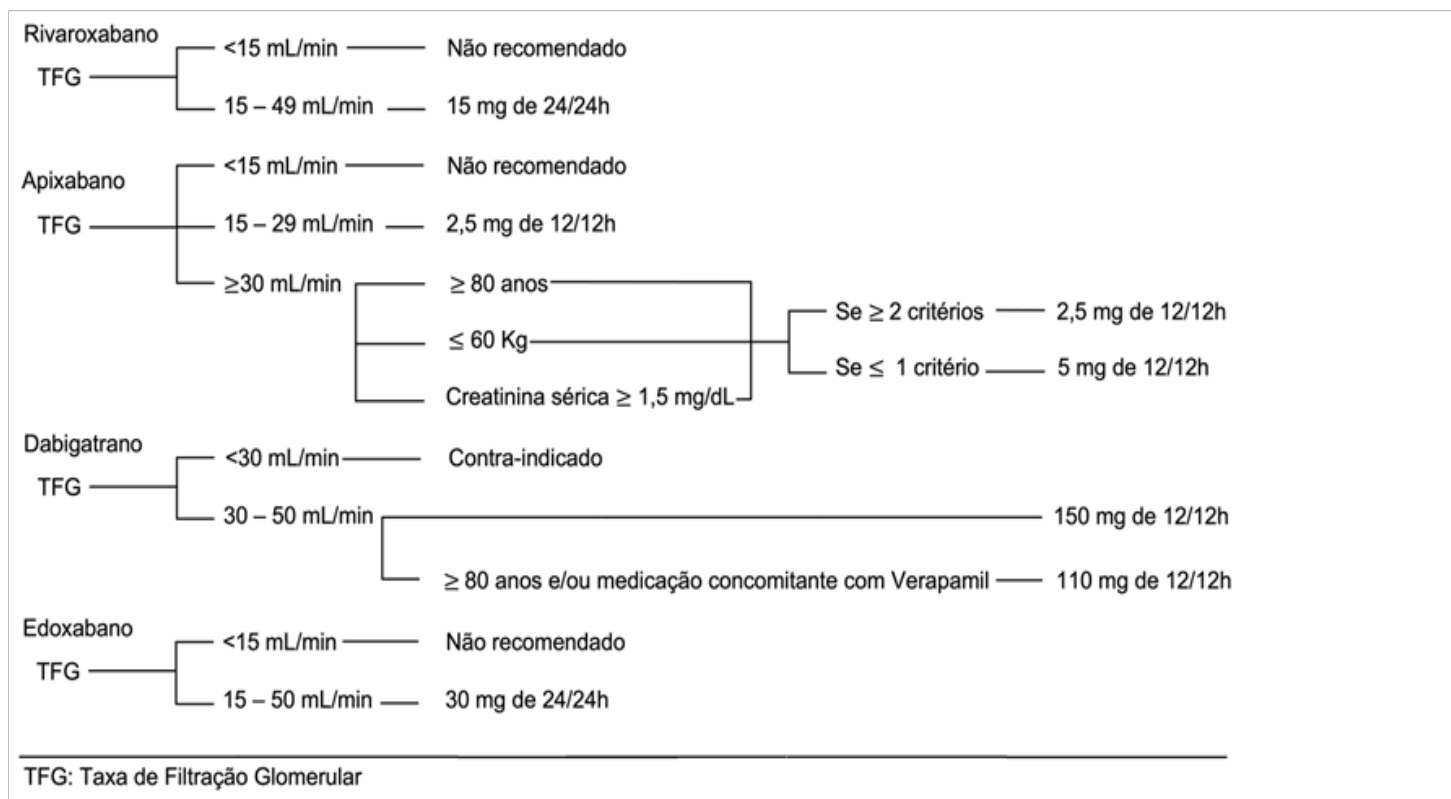


Figura 1 - Ajuste de dose de DOACs segundo TFG.

adequada”. Avaliámos bivariadamente a relação entre a adequação terapêutica e o sexo através do teste de qui-quadrado. Analisámos a relação entre a idade, peso e creatinina sérica e a adequação da terapêutica através do teste Mann-Whitney. Estudámos a relação da TGF calculada e a adequação da terapêutica através do teste T Student. Avaliámos bivariadamente a relação entre a adequação terapêutica e os fármacos prescritos através do teste de qui-quadrado. Considerámos um valor de  $p < 0,05$  para fins de significância estatística. Realizámos a análise estatística com recurso ao programa SPSS.

## Resultados

### Caracterização da população

A população foi constituída por 95 utentes, dos quais 43 (45,3%) eram do sexo masculino e a média de idade de 83 anos. A média de TFG foi de 37,7 mL/min. As restantes características demográficas e clínicas encontram-se detalhadas na Tabela 1.

### Caracterização da prescrição da terapêutica com DOAC

Na população total, o Apixabano foi o fármaco mais frequentemente prescrito ( $n=41$ ; 43,2%), seguido do Rivaroxabano ( $n=31$ ; 32,6%). No que respeita à adequação da prescrição da terapêutica, verificou-se que 48,4% ( $n=46$ ) da população não apresentava prescrição adequada, sendo que 45,3% ( $n=43$ ) apresentavam posologia incorreta e 3,2% ( $n=3$ ) uma contra-indicação formal para a toma de DOAC (Tabela 1).

Na subanálise dos utentes com prescrição terapêutica não adequada, 18 (18,9%) eram do sexo masculino, com uma média de idade de 83 anos, uma média de peso de 66,8Kg, uma média de creatinina de 1,2mg/dL e de TGF de 39,1mL/min (Tabela 2). A avaliação das características clínicas e demográficas deste subgrupo não revelou diferenças estatisticamente significativas em comparação com o grupo de utentes com prescrição terapêutica adequada (Tabela 2).

**Tabela 1** - Características demográficas e clínicas da população (n=95).

Características demográficas e clínicas	População em estudo
USF de origem – n (%)	
Cova da Piedade	36 (37,9)
S. João do Pragal	16 (16,8)
Fernão Ferro mais	29 (30,5)
Almada	7 (7,4)
Vista Tejo	10 (10,5)
Sexo masculino – n (%)	43 (45,3)
Idade – média (DP), anos	83 (6,1)
Peso – média (DP), kg	68 (14,7)
Creatinina sérica – média (DP), mg/dL	1,3 (0,4)
TFG calculada – média (DP), mL/min	37,7 (7,9)
DOAC – n (%)	
Rivaroxabano	31 (32,6)
Apixabano	41 (43,2)
Dabigatran	9 (9,5)
Edoxabano	14 (14,7)
Terapêutica de DOAC - n (%)	
Adequada	49 (51,6)
Não adequada	46 (48,4)
Dose ou posologia incorreta	43 (45,3)
Contra-indicado	3 (3,2)

DP: Desvio Padrão; DOAC: *Direct Oral AntiCoagulant*; TFG: Taxa de Filtração Glomerular; USF: Unidade de Saúde Familiar

Avaliando a terapêutica do subgrupo de doentes com terapêutica não adequada, os fármacos mais prescritos foram o Rivaroxabano (n=19; 41,3%) e o Apixabano (n=17; 37,0%) (Tabela 3). A análise por subgrupos de acordo com o DOAC prescrito demonstrou que o Rivaroxabano se encontrava associado a maior inadequação de

prescrição terapêutica (n= 19; 61,3%), enquanto que o Edoxabano reúne uma maior percentagem de utentes com prescrição terapêutica adequada (n=9; 64,3%). Contudo, o resultado do teste de qui-quadrado não foi significativo para a possibilidade de existir relação entre os fármacos e a adequação da prescrição terapêutica (Tabela 4).

### Discussão

Este estudo demonstra que a prescrição não adequada de DOAC é frequente nos doentes com FA e FLA nos cuidados de saúde primários, resultando numa relação risco-benefício desfavorável.

Sendo a idade e a presença de DRC importantes factores de risco para o aparecimento de FA, é importante avaliar a

adequação da prescrição terapêutica de DOAC, segundo as recomendações, bem como identificar os doentes com maior risco de prescrição não adequada.<sup>4,9</sup>

A maioria dos utentes é idoso, do sexo feminino e apresenta uma TFG média de 37,7mL/min (TFG moderada a severamente reduzida de acordo as Guidelines KDIGO de 2012).

**Tabela 2** - Características clínicas da população por grupo de adequação terapêutica.

Características demográficas e clínicas	Prescrição terapêutica adequada	Prescrição terapêutica não adequada	Valor de p
Sexo masculino – n (%)	25 (26,3)	18 (18,9)	0,245*
Idade – média (DP), anos	84 (6,7)	83 (5,4)	0,893†
Peso – média (DP), kg	69,3 (14,2)	66,8 (15,3)	0,549†
Creatinina sérica – média (DP), mg/dL	1,5 (0,5)	1,2 (0,3)	0,067†
TFG calculada – média (DP), mL/min/1,73m <sup>2</sup>	36,4 (8,0)	39,1 (7,5)	0,092‡

DP: Desvio Padrão; TFG: Taxa de filtração glomerular

\*resultado do teste qui-quadrado para a relação entre o sexo e a adequação da terapêutica

†resultado do teste Mann-Whitney para a relação entre a idade, peso e creatinina sérica e a adequação da terapêutica

‡ resultado do teste T Student para a relação entre a TGF calculada e a adequação da terapêutica

**Tabela 3** - DOACs no grupo de utentes com terapêutica não adequada.

DOAC	Prescrição terapêutica não adequada – n (%)	Total – n (%)
Rivaroxabano	19 (41,3)	46 (100)
Apixabano	17 (37,0)	
Dabigatran	5 (10,9)	
Edoxabano	5 (10,9)	

DOACs: *Direct Oral AntiCoagulants*



**Tabela 4** - Características da adequação terapêutica dentro de cada grupo de DOAC.

DOAC	Prescrição terapêutica adequada- n (%)	Prescrição terapêutica não adequada- n (%)	Total – n (%)	Valor de p
Rivaroxabano	12 (38,7%)	19 (61,3%)	31 (100%)	0,269*
Apixabano	24 (58,5%)	17 (41,5%)	41 (100%)	
Dabigatrano	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9 (100%)	
Edoxabano	9 (64,3%)	5 (35,7%)	14 (100%)	

DOAC: *Direct Oral AntiCoagulant*

\*resultado de teste qui-quadrado para relação entre os fármacos e a adequação da terapêutica

A prescrição de DOAC para o tratamento de FA ou FLA, apresenta-se, em teoria, mais vantajosa relativamente à utilização de antagonistas da vitamina K, uma vez que não necessita de monitorização laboratorial regular, a dose não é influenciada pela ingestão de alimentos e existem menos interações com outros medicamentos.<sup>4</sup> No entanto, a dose correta do DOAC deve ser ajustada em função do peso e do valor de TFG para que a eficácia e a segurança destes fármacos sejam garantidas. Na verdade, as recomendações para o seguimento de utentes com FA ou FLA medicados com DOAC contemplam a monitorização analítica da função renal anualmente para a maior parte dos doentes e de 6 em 6 meses em casos particulares.<sup>4</sup>

No presente estudo, quase metade dos doentes (48,4%) encontra-se medicado com terapêutica anticoagulante de forma não adequada. Esta prevalência é superior à encontrada noutros estudos, em que se verificou inadequação terapêutica em 32% dos doentes.<sup>9</sup> Estudos anteriores revelam também uma percentagem inferior de doentes medicados com DOAC de forma inadequada devido a posologia incorreta (15 a 34%), em comparação com este estudo (45%)<sup>6</sup>. Estas diferenças poderão ser explicadas pelas diferentes metodologias utilizadas, uma vez que no nosso estudo incluímos apenas doentes com TFG inferiores < 50mL/min. A experiência do médico

e a variabilidade da prática clínica no seguimento destes doentes em diferentes países também podem contribuir para estas divergências de resultados.

Por outro lado, salienta-se que 3,2% do total de utentes avaliados apresentava contraindicação formal para a toma de DOAC devido ao seu valor de TFG. A eliminação do DOAC do organismo ocorre sobretudo por via renal. Desta forma, em situações em que a TFG diminui, a eliminação destes fármacos decresce, propiciando a bioacumulação ao longo do tempo, com aumento do risco de toxicidade e hemorragia associada a níveis séricos supra terapêuticos.<sup>10</sup>

Estudos anteriores sugerem que o Apixabano e o Dabigatrano estão mais frequentemente associados a uma prescrição não adequada. Uma explicação poderá ser o facto da correta prescrição destes DOAC depender não só da TFG e do peso dos doentes, mas também da sua idade e da toma concomitante de outros fármacos.<sup>6</sup> Contudo, no presente estudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no que concerne à adequação terapêutica de diferentes DOAC. Assim, os dados deste estudo sugerem que a inadequação terapêutica constitui um parâmetro independente do DOAC utilizado.

Em estudos anteriores, fatores como a idade avançada, valores de peso e TFG menores parecem estar associados

a maior risco de prescrição inadequada de DOAC.<sup>9</sup> Todavia, no presente estudo não foram identificadas diferenças significativas entre o grupo de doentes adequadamente tratados e o grupo de doentes com prescrição de medicação anticoagulante inadequada. Deste modo, estes resultados sugerem que a inadequação terapêutica também parece ser um parâmetro independente das características sociodemográficas e clínicas do doente.

A prescrição inadequada na prática clínica poderá dever-se, assim, a fatores relacionados com o médico prescritor, nomeadamente: ausência de ajuste à função renal aquando da prescrição inicial, renovação de medicação crónica sem retificação da posologia e sua correção de acordo com a função renal atual do utente, bem como ausência de medição e/ou registo do peso e da creatinina recentes do doente.

A avaliação regular da função renal é particularmente importante em utentes com maior risco de lesão renal, nomeadamente em idosos, pessoas com Diabetes *Mellitus* ou com doença renal pré-existente.<sup>11</sup> Poderão existir flutuações da creatinina, progressão da doença renal ou intercorrências que precipitam uma lesão renal aguda, conduzindo a um declínio da TFG para a qual a dose de DOAC (previamente prescrito) deixa de ser adequada.<sup>10</sup>

### Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações relacionadas com o acesso aos dados. Em primeiro lugar, destaca-se o facto da plataforma MIM@UF não apresentar informação atualizada à data da colheita de dados, verificando-se um desfasamento temporal dos dados recolhidos. Por outro lado, não é permitido o acesso à prescrição farmacológica de óbitos à data da colheita de dados.

Quanto à amostra de doentes estudada, é de referir que o seu número reduzido deveu-se sobretudo ao facto de terem sido excluídos utentes cujos valores de peso e creatinina não estavam atualizados entre 2020 e 2021. Tal poderá ser explicado pela diminuição da atividade assistencial observada devido à pandemia COVID-19.

### Qualidades

Do nosso conhecimento, este terá sido o primeiro estudo

que avaliou a adequação da prescrição terapêutica de DOAC no contexto dos cuidados de saúde primários. Ainda que a amostra de doentes estudada tenha sido reduzida, foram recolhidos dados de várias unidades de saúde familiar do ACES Almada Seixal. Os resultados deste estudo além de terem um carácter descritivo, serão também úteis em termos formativos para os profissionais destas unidades por forma a melhorarem a sua prática clínica.

### Conclusão

Este estudo sugere existir uma importante prevalência de prescrição inadequada de DOAC em utentes com taxa de filtração glomerular reduzida nos cuidados de saúde primários. Esta prescrição é independente do DOAC utilizado e de algumas características clínicas e sociodemográficas dos doentes. Salienta-se a importância do ajuste dos fármacos à função renal sempre que for prescrito um DOAC – seja aquando da primeira prescrição ou em renovações de receituário subsequentes, de forma a assegurar a vigilância adequada dos utentes com FA ou FLA e a prevenção quaternária desta população. No futuro, será relevante avaliar uma amostra com maior dimensão e representatividade, bem como avaliar as possíveis consequências e risco de iatrogenia desta prescrição inadequada.

### Referências Bibliográficas

1. Monteiro P. The SAFIRA study: A reflection on the prevalence and treatment patterns of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in 7500 elderly subjects. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018;37:307-313.
2. Bonhorst D. Um novo olhar sobre a prevalência da fibrilhação auricular em Portugal - O Estudo Safira. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018;37:315-317.
3. Ghali WA, Wasil BI, Brant R, Exner D v., Cornuz J. Atrial flutter and the risk of thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medicine*. 2005;118:101-107.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax J, Boriani G, Dan G 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*. 2021;42:373-498.

5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625-651.

6. Zhang ZX, van de Garde EMW, Söhne M, Harmsze AM, van den Broek MPH. Quality of clinical direct oral anticoagulant prescribing and identification of risk factors for inappropriate prescriptions. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;86:1567-1574.

7. Whitworth MM, Haase KK, Fike DS, Bharadwaj RM, Young RB, MacLaughlin EJ. Utilization and prescribing patterns of direct oral anticoagulants. *International Journal of General Medicine*. 2017;10:87-94.

8. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clinical Cardiology*. 2019;42:774-782.

9. Ortiz MR, Muñoz J, Míguez PR, Roldán I, Marin F, Esteve-Pastor MA et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: Prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA registry. *Europace*. 2018;20:1577-1583.

10. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67:2888-2899.

11. Kcökköylü S, Rump LC. DOAC use in patients with chronic kidney disease. *Hamostaseologie*. 2017;37:286-294.