

**Rywaroksaban (Xarelto®) w  
leczeniu i profilaktyce nawrotowej  
zatorowości płucnej  
Analiza kliniczna**

---

Warszawa  
Kwiecień 2013



**Autorzy raportu:**

[Redacted]

**Wkład pracy:**

[Redacted]

**Adres do korespondencji:**

[Redacted]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zlecniodawca raportu/finansowanie projektu:**

[Redacted]

**Przedstawiciel zlecniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[Redacted]



## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TRESCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>9</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>12</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>13</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>14</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	14
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	15
3.3 Kryteria wykluczenia badań.....	16
3.4 Strategia ekstrakcji danych.....	16
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	16
3.6 Metody syntezy danych.....	17
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>19</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	19
4.1.1 Wytyczne praktyki klinicznej.....	19
4.1.2 Przeglądy systematyczne.....	20
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	22
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	24
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	26
4.2.3 Opis populacji.....	28
4.2.4 Opis punktów końcowych .....	30
4.2.5 Skuteczność.....	32
4.2.6 Bezpieczeństwo .....	33
<b>5 OGRANICZENIA ANALIZY</b> .....	<b>39</b>
<b>6 Dyskusja</b> .....	<b>40</b>
6.1 Dostępne dane i zastosowane metody .....	40
6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	40

---

6.3 Wyniki innych analiz .....	42
<b>7 WNIOSKI .....</b>	<b>46</b>
<b>8 ANEKS .....</b>	<b>47</b>
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności rywaroksabanu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień. ....	47
8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności rywaroksabanu w bazie EMBASE na dzień .....	48
8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności rywaroksabanu w bazie Cochrane na dzień.....	49
8.4 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 50	
8.5 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. ....	53
8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia .....	54
8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia .....	55
8.8 Badania kliniczne w toku dotyczące rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej.....	56
8.9 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy .....	57
8.10 Kryteria oceny według GRADE.....	58
<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>60</b>
<b>SPIS RYCIN .....</b>	<b>61</b>
<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>62</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>Available Case Analysis</i> )
ACCP	Amerykańskie Stowarzyszenie Lekarzy Klatki Piersiowej (ang. <i>American College of Chest Physicians</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
EINSTEIN-PE	akronim badania klinicznego rywaroksabanu w terapii zatorowości płucnej
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
HDCz	heparyna drobnocząsteczkowa
HNF	heparyna niefrakcjonowana
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
HR	hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i> )
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>International Normalized Ratio</i> )
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-To-Treat</i> )
KKCz	Koncentrat Krwinek Czerwonych
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie

---

NGCC	ang. <i>National Clinical Guideline Centre</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed-to-Harm</i> )
NNT	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>Number Needed-to-Treat</i> )
p	poziom krytyczny testu (ang. <i>p-value</i> )
PP	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. <i>Per-Protocol</i> )
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i> )
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TK	Tomografia Komputerowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VKA	antagonista witaminy K (ang. <i>Vitamin K antagonist</i> )
ZP	Zatorowość Płucna
ZŻG	Zakrzepica Żył Głębokich
ŻChZZ	Żylna Choroba Zakrzepowo-Zatorowa



## STRESZCZENIE

### Tło kliniczne

Zatorowość płucna (ZP) jest wynikiem zamknięcia lub zwężenia światła tętnicy płucnej przez materiał zatorowy, do którego dochodzi najczęściej w przypadku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Na podstawie wyników badań amerykańskich i europejskich szacuje się, że w Polsce każdego roku około 36 tys. osób zapada na ZP. Według danych NFZ liczba hospitalizacji z powodu ZP w 2011 roku wyniosła 11 700.

Rywaroksaban (Xarelto®) jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, hamującym zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu.

### Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa rywaroksabanu (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej.

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej w bazach: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 05.04.2013 zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne rywaroksabanu w terapii zatorowości płucnej (EINSTEIN-PE). W badaniu wzięło udział 4 832 pacjentów, z czego 2 419 otrzymywało rywaroksaban, a 2 413 leczenie standardowe (enoksaparyna/antagonista witaminy K). Badanie EINSTEIN-PE charakteryzowało się umiarkowaną jakością ocenianą wg skali Jadad (3 punkty) co nie wynikało z błędów metodycznych badania, ale z braku zaślepienia próby.

W okresie do 12 miesięcy w grupie rywaroksabanu, w porównaniu z grupą leczoną standardowo (enoksaparyna/antagonista witaminy K), nie stwierdzono większego ryzyka nawrotu ŻChZZ (RR= 1,13; 95%CI: 0,76; 1,69; p=0,5403) oraz wystąpienia złożonego punktu końcowego: nawrót ŻChZZ lub poważne krwawienie (RR=0,86 95%CI: 0,65; 1,15; p=0,3144). Przyjmowanie rywaroksabanu wiązało się z mniejszym ryzykiem poważnych krwawień, w tym krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień do przestrzeni zaotrzewnowej, w porównaniu z terapią standardową (1,1% vs 2,2%; RR=0,50; 95%CI: 0,31; 0,80; p=0,0035; NNT=92). Nie stwierdzono statystycznie istot-

---

nych różnic w ryzyku zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyku innych zdarzeń niepożądanych.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa rywaroksabanu na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA.

### **Wyniki przeglądu badań wtórnych**

Do dnia 05.04.2013 zidentyfikowano 7 badań wtórnych dotyczących leczenia zatorowości płucnej – sześć wytycznych praktyki klinicznej i jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej w przypadku ostrej zatorowości płucnej rekomendują leczenie przeciwkrzepliwe heparyną drobnocząsteczkową (HDCz) lub fondaparynuksiem. U pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub niewydolnością nerek zalecana jest terapia heparyną niefrakcjonowaną (HNF). Dodatkowo rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia antagonistami witaminy K (VKA) od pierwszego dnia leczenia HNF, HDCz lub fondaparynuksiem i zakończenie leczenia heparyną lub fondaparynuksiem po co najmniej 5 dniach ich stosowania, gdy INR wynosi  $\geq 2,0$  przez kolejne 2 dni. Leczenie VKA u pacjentów z potwierdzoną zatorowością płucną należy kontynuować przez 3 miesiące, a u pacjentów z niesprowokowaną zatorowością płucną powyżej 3 miesięcy uwzględniając ryzyko nawrotu ŻChZZ i ryzyko krwawienia. U chorych z zatorowością płucną wysokiego ryzyka i brakiem przeciwwskazań rekomendowane są leki trombolityczne, a w przypadku ich nieskuteczności – embolektomia.

Ponadto wytyczne NICE rekomendują rywaroksaban jako opcję terapeutyczną w leczeniu zatorowości płucnej oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Czas trwania terapii rywaroksabanem zależy od ryzyka krwawienia oraz innych kryteriów klinicznych. Krótszy okres leczenia (3 miesiące) jest zalecany dla chorych z przejściowymi czynnikami ryzyka takimi jak: niedawna operacja i uraz. Dłuższe leczenie rywaroksabanem zalecane jest pacjentom ze stałymi czynnikami ryzyka lub idiopatyczną zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną

W odnalezionym i włączonym do raportu przeglądzie systematycznym autor przedstawił wyniki badań klinicznych III fazy nowszych doustnych leków przeciwzakrzepowych, m.in. rywaroksabanu, w leczeniu i wtórnej profilaktyce ŻChZZ. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu w terapii zatorowości płucnej została oparta na wynikach jednego badania – EINSTEIN-PE. Zdaniem autora powyższego przeglądu badanie EINSTEIN-PE wykazało, że rywaroksaban jest skuteczną i wiążącą się z mniejszym ryzykiem poważnych krwawień propozycją leczenia ostrej zatorowości płucnej w porównaniu z enoksaparyną/VKA. W konsekwencji wyniki odnalezionego przeglądu są zgodne z wynikami niniejszej analizy.

## **Wnioski**

Na podstawie jednego badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego wykazano, że u chorych na ostrą, objawową ZP w okresie do 12 miesięcy leczenie rywaroksabanem jest nie mniej skuteczne niż leczenie enoksaparyną z VKA pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ. Pod względem bezpieczeństwa terapii przyjmowanie rywaroksabanu wiąże się z znacząco mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia w porównaniu z leczeniem enoksaparyną z VKA.

Rywaroksaban okazał się nie mniej skuteczną, a jednocześnie bardziej bezpieczną w porównaniu z terapią standardową metodą leczenia objawowej zatorowości płucnej.

---

## **1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Szczegółowy opis populacji docelowej, analizowanej interwencji, interwencji porównawczych oraz wytycznych leczenia zatorowości płucnej przedstawiono w dokumencie Grab K, Wójcik A, Golicki D, Niewada M. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2013

## 2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa rywaroksabanu (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej.

Poniższa tabela zawiera skrócony opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

**Tab. 1**  
**Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Pacjenci</b>	Dorośli pacjenci z ostrą, objawową zatorowością płucną oraz współistniejącą zakrzepicą żył głębokich lub bez niej
<b>Interwencja</b>	Rywaroksaban (Xarelto®)
<b>Komparator</b>	Standardowa terapia (heparyna drobnocząsteczkowa i/lub antagonistą witaminy K)
<b>Miary efektów</b>	<p><b>Ocena skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), zdefiniowanej jako zatorowość płucna prowadząca bądź nieprowadząca do zgonu lub zakrzepica żył głębokich,</li> <li>• zatorowość płucna zakończona zgonem,</li> <li>• zatorowość płucna niezakończona zgonem,</li> <li>• nawrót zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej,</li> <li>• nawrót zakrzepicy żył głębokich,</li> <li>• złożony punkt końcowy: objawowa, nawracająca zakrzepica żylna lub krwawienie duże (korzyść kliniczna netto).</li> </ul> <p><b>Ocena bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• złożony punkt końcowy: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,</li> <li>• poważne krwawienie,</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>• zdarzenia sercowo-naczyniowe (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienno-mózgu, przemijający atak niedokrwienno-mózgu lub zator systemowy),</li> <li>• pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w odnalezionych RCT.</li> </ul>

---

## 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których porównywano terapię rywaroksabanem ze standardową terapią zatorowości płucnej.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących rywaroksabanu oraz wytycznych praktyki klinicznej w terapii zatorowości płucnej.

- MEDLINE (PubMed): 1966 –05.04.2013,
- EMBASE: 1980 –05.04.2013,
- Cochrane Library: do 05.04.2013.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
  - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
  - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
  - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
  - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
  - FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),

- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>).
- wyszukiwarek internetowych,

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (A.W.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (A.W, D.G.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

### **3.2 Kryteria kwalifikacji badań**

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją;
<i>Populacja:</i>	dorośli pacjenci z zatorowością płucną;
<i>Rodzaj interwencji:</i>	rywaroksaban;
<i>Porównanie:</i>	standardowa terapia (heparyna drobnocząsteczkowa i/lub antagonistą witaminy K);
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub formie abstraktów konferencyjnych;

---

*Ograniczenia językowe:* publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

### 3.3 Kryteria wykluczenia badań

*Metodyka badania:* badania kliniczne bez randomizacji,  
opisy przypadków,  
artykuły przeglądowe i pogładowe;

*Punkty końcowe:* doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia;

*Stan publikacji* badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2006 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych),  
listy do redakcji.

### 3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.4) przez jednego z autorów opracowania (A.W.), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (D.G.), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

### 3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.5).<sup>1</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).



Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2009 roku (Tab. 2).

**Tab. 2**

**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.6 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było

---

możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. Wyniki poszczególnych badań klinicznych prezentowano przy pomocy wartości względnych i bezwzględnych. Przyjęto poziom istotności statystycznej  $p=0,05$ .

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). Gdy było to możliwe, obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat, NNT*) lub liczbę pacjentów, których poddanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *Number Needed-to-Harm, NNH*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver. 2.7.7.

## 4 WYNIKI

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W toku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 6 publikacji obojętnych zasad terapeutycznych w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej oraz jeden przegląd systematyczny oceniający terapię zatorowości płucnej rywaroksabanem.

Badania wtórne wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie 8.6.

#### 4.1.1 Wytyczne praktyki klinicznej

Do przeglądu systematycznego włączono 6 wytycznych praktyki klinicznej w terapii żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej:

- Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012<sup>2,3</sup>;
- Profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej „Konsensus Polski” – aktualizacja styczeń 2010<sup>4</sup>;
- Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology, ESC*; 2008)<sup>5</sup>;
- Wytyczne przygotowane przez Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; 2010)<sup>6</sup>;
- Wytyczne przygotowane przez National Clinical Guideline Centre (NGCC) dla National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE; 2012)<sup>7,8</sup>;
- Wytyczne przygotowane przez Amerykańskie Stowarzyszenie Lekarzy Klatki Piersiowej (ang. *American College of Chest Physicians, ACCP*; 2012)<sup>9</sup>.

Rekomendacje dotyczące terapii zatorowości płucnej z ww. wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono w dokumencie Grab K, Wójcik A, Golicki D, Niewada M. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej. Analiza problemu decyzyjnego. Kwiecień 2013.

W kwietniu 2013 roku, rywaroksaban uzyskał pozytywną rekomendację NICE. Rywaroksaban jest rekomendowany przez NICE w leczeniu zatorowości płucnej oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. W fazie początkowej leczenia ostrej zatorowości płucnej zalecaną dawką jest 15 mg dwa razy dziennie przez pierwsze 21 dni, a następnie 20 mg raz dziennie przez okres trwania leczenia i profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Czas trwania terapii rywaroksabanem zależy od ryzyka krwawienia oraz innych kryteriów klinicznych. Krótszy

---

okres leczenia (3 miesiące) jest zalecany dla chorych z przejściowymi czynnikami ryzyka takimi jak: niedawna operacja i uraz. Dłuższe leczenie rywaroksabanem zalecane jest pacjentom ze stałymi czynnikami ryzyka lub idiopatyczną (samoistną) zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną. Zmniejszona dawka 15 mg dwa razy dziennie przez 21 dni, a następnie 15 mg/dobę, powinna być stosowana u chorych z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, jeśli ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko nawrotu zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

#### **4.1.2 Przeglądy systematyczne**

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono i włączono jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy spełniający warunki kwalifikacji do raportu (Cohen 2012<sup>10</sup>). Celem badania wtórnego Cohen 2012 było przedstawienie wyników z dostępnych badań RCT nowszych doustnych leków przeciwzakrzepowych, takich jak rywaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban, w leczeniu i wtórnej profilaktyce ŻChZZ. Powyższy przegląd napisany został przez jednego badacza co stanowi ograniczenie badania. W badaniu wtórnym Cohen 2012 w wyniku przeszukania baz PubMed oraz ClinicalTrials.gov odnaleziono jedno badanie kliniczne rywaroksabanu w terapii zatorowości płucnej (EINSTEIN-PE). Wyniki zaprezentowane przez autora włączonego przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 3**  
**Wnioski z odnalezionego opracowania wtórnego (Cohen 2012).**

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych rywaroksabanu	Wnioski autora opracowania
Cohen 2012	IB	1	<p>Rywaroksaban okazał się nie mniej skuteczny od standardowej terapii w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (nawrót objawowej ŻChZZ) w badaniu EINSTEIN-PE (2,1% vs 1,8%; HR=1,12; 95%CI: 0,75-1,68; p=0,003). Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa (poważne krwawienie i mniejsze krwawienie istotne klinicznie) wystąpił u 10,3% pacjentów w grupie z rywaroksabanem i u 11,4% u pacjentów w grupie z terapią standardową (HR=0,90; 95%CI: 0,76-1,07; p=0,23). Przyjmowanie rywaroksabanu wiązało się z mniejszym ryzykiem poważnych krwawień, w tym krwawień wewnętrznych i krwawień do przestrzeni zaotrzewnowej, w porównaniu z terapią standardową (1,1% vs 2,2%; HR=0,49; 95%CI: 0,31-0,79; p=0,003). U pacjentów z grupy z rywaroksabanem zaobserwowano trend w kierunku poprawy klinicznej korzyści netto (nawrót ŻChZZ lub poważne krwawienie) w porównaniu z terapią standardową (3,4 vs 4,0%; HR=0,85; 95%CI: 0,63-1,14; p=0,28). Podsumowując, badanie to wykazało, że rywaroksaban jest skuteczną, jednodawkową propozycją leczenia ostrej zatorowości płucnej w porównaniu z enoksaparyną/VKA.</p> <p>Badania kliniczne III fazy wykazały, że nowe doustne leki przeciwzakrzepowe: rywaroksaban i dabigatran są co najmniej tak samo skuteczne jak standardowa terapia w doraźnym leczeniu ŻChZZ, z podobną częstością poważnych krwawień. Przedłużenie leczenia tymi lekami w porównaniu z placebo spowodowało znamiennej redukcję nawrotu ŻChZZ z niskim ryzykiem krwawienia. Rywaroksaban i dabigatran były na ogół dobrze tolerowane. Wygodna metoda podania leków oraz szybki początek działania terapeutycznego w porównaniu z VKA, może przekonać lekarzy do ich przepisывania a pacjentów do systematycznego przyjmowania leków. W szczególności rywaroksaban, który nie wymaga wstępnego podania HDCz, może uprościć leczenie ŻChZZ, co zmniejszy częstość występowania powikłań i obciążeń społeczno-ekonomicznych z nią związanych.</p>
<p>* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2</p>			

---

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem przeglądu. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

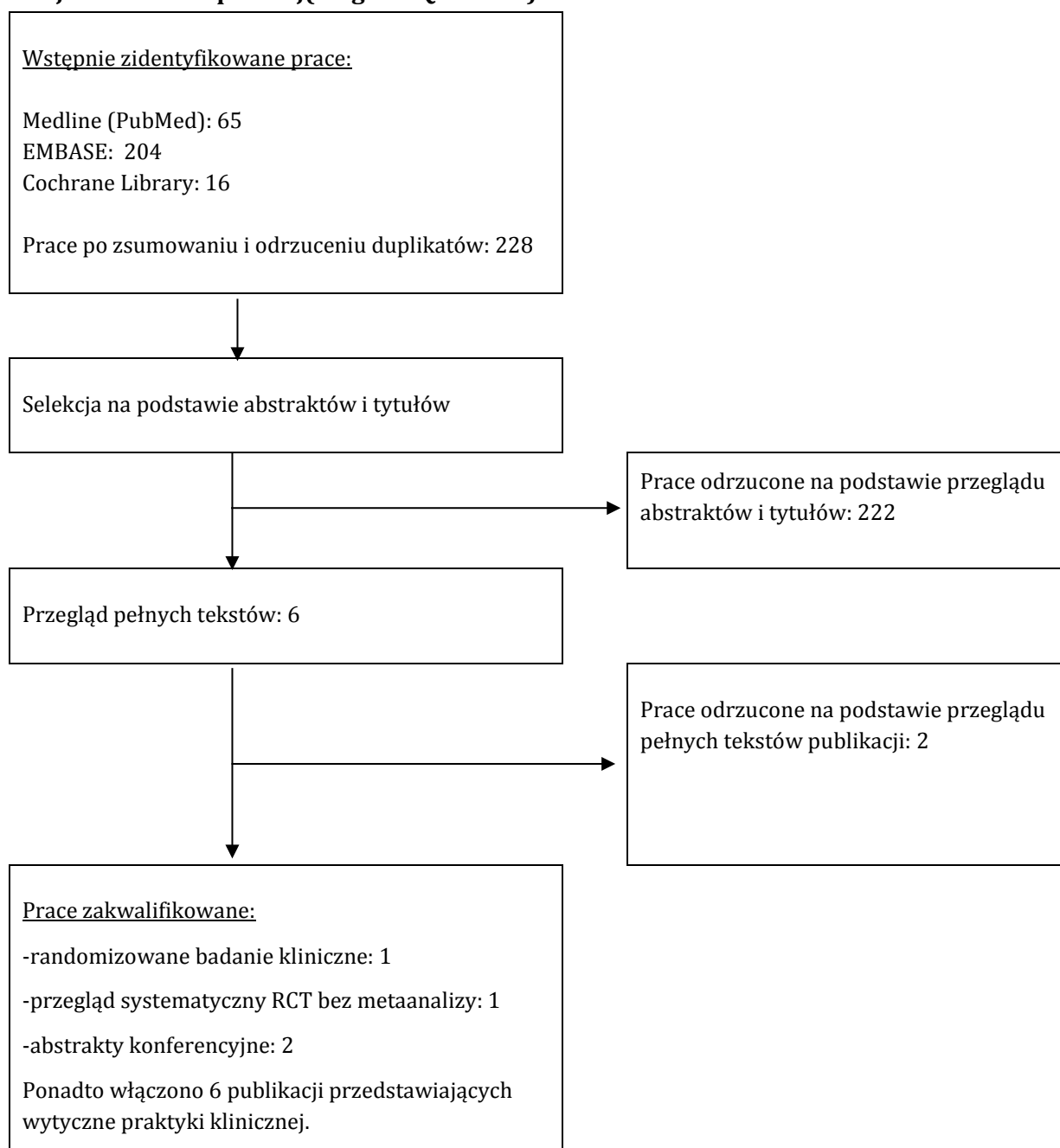
Zidentyfikowano 2 publikacje pełnotekstowe badań klinicznych rywaroksabanu w terapii zatorowości płucnej oraz 1 abstrakt konferencyjny. Odnalezione prace oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne EINSTEN-PE<sup>11</sup>, którego wyniki uzupełniono danymi z suplementu.<sup>12</sup> Dodatkowo włączono abstrakt konferencyjny (Prins 2012<sup>13</sup>) prezentujący wyniki dla podgrupy pacjentów z badania EINSTEN-PE, dotyczący zadowolenia pacjentów z leczenia przeciwkrzepliwego.

Listę publikacji pierwotnych wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 8.7.

Badania rywaroksabanu dotyczące leczenia zatorowości płucnej w toku, odnalezione w wyniku przeszukania baz danych badań klinicznych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com, przedstawiono w aneksie 8.8.

**Ryc. 1**  
**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa rywaroksabanu w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej(diagram QUOROM).**



---

#### **4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu w zatorowości płucnej (EINSTEIN-PE). W badaniu wzięło udział 4 832 pacjentów, 2 419 otrzymywało rywaroksaban, a 2 413 leczenie standardowe. U 5% chorych leczenie zaplanowano na 3 miesiące, u 57% na 6 miesięcy, a u 37% na 12 miesięcy. W grupie leczonych terapią standardową enoksaparynę stosowano przez 8 dni (mediana). Łącznie z badania utracono ok. 20% pacjentów. Szczegółową charakterystykę włączonego badania przedstawiono w Tab. 4.



**Tab. 4**  
**Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu w zatorowości płucnej.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów utraconych z badania	Metoda badania	Rodzaj badania
EINSTEIN-PE	263 ośrodki w 38 państwach w Ameryce Północnej, Ameryce Południowej, Europie (także w Polsce), Australii, Afryce i Azji	4832	3, 6 lub 12 miesięcy (śr. 31 tygodni)	Pacjenci z ostrą objawową zatorowością płucną z/bez zakrzepicy żył głębokich	Rywaroksaban w dawce 15 mg dwa razy dziennie przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz dziennie (N=2419)	Standardowa terapia: enoksaparyna w dawce 1,0 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie nie krócej niż 5 dni, aż INF wyniesie co najmniej 2,0 przez kolejne 2 dni, następnie warfaryna lub acenokumarol w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0; podawanie AWK rozpoczynano w ciągu pierwszych 48 h leczenia (N=2413)	960 (19,87%) , w tym: Rywaroksaban 443 (18,31%) Standardowa terapia 517 (21,43%)	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą otwartą	równoległe

---

#### 4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Włączone badanie było poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją i uzyskało 3 punkty w skali Jadad. Umiarkowana jakość badania nie wynika z błędów w metodyce lecz z braku zaślepienia w badaniu. W badaniu EINSTEIN-PE założono, że rywaroksaban jest nie mniej skuteczny niż leczenie standardowe (*non-inferiority*). Szczegółową ocenę wiarygodności zakwalifikowanego badania przedstawiono w Tab. 5.

**Tab. 5**

**Ocena jakości badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.**

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Opis procedury przypisania osób badanych do technologii	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
EINSTEIN-PE	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą otwartą	2	0	1	3	Randomizacja przeprowadzona przy użyciu skomputeryzowanego programu odpowiedzi głosowej, ze stratyfikacją w zależności od kraju i zamierzonego czasu leczenia	IIA	noninferiority	skuteczność: ITT, bezpieczeństwo: ITT/ACA	Bayer Health-Care and Janssen Pharmaceuticals

### 4.2.3 Opis populacji

W badaniu klinicznym zakwalifikowanym do przeglądu systematycznego wzięli udział dorośli pacjenci cierpiący na ostrą, objawową zatorowość płucną z współistniejącą zakrzepicą żył głębokich lub bez niej. Głównymi punktami wykluczającymi pacjentów z badania było stosowanie przed randomizacją: terapeutycznych dawek heparyny drobnocząsteczkowej, fundaparynuksu lub heparyny niefrakcjonowanej przez dłużej niż 48 godzin oraz więcej niż jednej dawki antagonisty witaminy K. Dokładny opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania EINSTEIN-PE przedstawiono w Tab. 6. Wyjściowo badane grupy nie różniły się znamienne pod względem cech demograficznych i klinicznych. Charakterystykę pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu EINSTEIN-PE przedstawiono w Tab. 7.

**Tab. 6**  
**Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów w badaniu pierwotnym włączonym do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
EINSTEIN-PE	wiek powyżej 18 lat, potwierdzona ostra, objawowa zatorowość płucna z lub bez zakrzepicy żył głębokich,	stosowanie terapeutycznej dawki heparyny drobnocząsteczkowej, fundaparynuksu lub heparyny niefrakcjonowanej dłużej niż 48 godzin, przyjęcie więcej niż jednej dawki antagonisty witaminy K przed randomizacją; trombektomia, umieszczenie filtru w żyłę główną dolną, terapia fibrynolityczna trwającego epizodu choroby; przeciwwskazanie do leczenia enoksaparyną, warfaryną lub acenokumarolem; inne wskazania do stosowania antagonisty witaminy K; klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min; istotne klinicznie choroby wątroby (np.: ostre zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby) lub trzykrotne przekroczenie dopuszczalnego poziomu aminotransferazy alaninowej, bakteryjne zapalenie wsierdzia, czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia, ciśnienie skurczowe powyżej 180 mm Hg lub rozkurczowe powyżej 110 mm Hg, przyjmowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P-450; przewidywana długość życia poniżej 3 miesięcy

**Tab. 7**  
**Charakterystyka populacji w badaniu EINSTEIN-PE zakwalifikowanym do przeglądu systematycznego.**

Zmienna	Rywaroksaban (N=2419)	Standardowa terapia (N=2413)
Średni wiek, (lata)	57,9±7,3	57,5±7,2
Odsetek mężczyzn, n (%)	1309 (54,1)	1247 (51,7)
Waga, n (%)		
≤50 kg	38 (1,6)	43 (1,8)
>50 do 100 kg	2034 (84,1)	2010 (83,3)
>100 kg	345 (14,3)	359 (14,9)
Brak danych	2 (<0,1)	1 (<0,1)
Klirens kreatyniny, n (%)		
<30 ml/min	4 (0,2)	2 (<0,1)
30 do 50 ml/min	207 (8,6)	191 (7,9)
50 do 80 ml/min	637 (26,3)	593 (24,6)
≥80 ml/min	1555 (64,3)	1617 (67,0)
brak danych	16 (0,7)	10 (0,4)
Metoda diagnostyczna, n (%)		
spiralna TK	2114 (87,4)	2076 (86,0)
scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna	284 (11,7)	326 (13,5)
angiografia płucna	20 (0,8)	10 (0,4)
brak danych	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Rozległość zakrzepicy płucnej, n (%)		
niewielka (≤25% unaczynienia jednego płata)	309 (12,8)	299 (12,4)
pośrednia	1392 (57,5)	1424 (59,0)
duża (wiele płatów i >25% całego unaczynienia płuc)	597 (24,7)	576 (23,9)
nieoznaczalne	121 (5,0)	114 (4,7)
Współistniejąca zakrzepica żył głębokich, n (%)	606 (25,1)	590 (24,5)

Zmienna	Rywaroksaban (N=2419)	Standardowa terapia (N=2413)
Hospitalizacje, n (%)	2156 (89,1)	2160 (89,5)
Przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej, n (%)	311 (12,9)	289 (12,0)
Czas od początku objawów do randomizacji, mediana/przedział kwartyłowy (dni)	4,0/2,0-8,0	4,0/2,0-9,0
Przyczyny zakrzepicy płucnej*, n (%)		
samoistna	1566 (64,7)	1551 (64,3)
niedawno przebyty zabieg operacyjny lub uraz	415 (17,2)	398 (16,5)
unieruchomienie	384 (15,9)	380 (15,7)
leczenie estrogenami	207 (8,6)	223 (9,2)
czynna choroba nowotworowa	114 (4,7)	109 (4,5)
Trombofilia, n (%)	138 (5,7)	121 (5,0)
Żyłna choroba zakrzepowo zatorowa w wywiadach, n (%)	455 (18,8)	489 (20,3)
Leczenie heparyną drobnocząsteczkową, heparyną niefrakcjonowaną lub fundaparynyksem przed randomizacją, n (%)	2237 (92,5)	2223 (92,1)
Czas trwania leczenia przeciwkrzepliwego przed randomizacją, n (%)		
1 dzień	1389 (57,4)	1400 (58)
2 dni	801 (33,1)	777 (32,2)
>2 dni	47 (1,9)	46 (1,9)
*Pacjenci mogli mieć kilka przyczyn zatorowości płucnej.		

#### 4.2.4 Opis punktów końcowych

Tab. 8 zawiera opis punktów końcowych przyjętych w badaniu klinicznym zakwalifikowanym do przeglądu. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu był nawrót objawowej ŻChZZ. Dodatkowo oceniono wystąpienie: 1) nawrotu objawowej ŻChZZ lub poważnego krwawienia, 2) ZP niezakończonych zgonem, 3) nawrotu ZŻG, 4) poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia, 5) poważnego krwawienia,

- 6) klinicznie istotnego mniejszego krwawienia, 7) zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, 8) zdarzeń naczyniowych oraz 9) zdarzeń niepożądanych.

**Tab. 8**

**Zestawienie punktów końcowych w badaniu klinicznym włączonym do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
EINSTEIN-PE	nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) (tj. zatorowość płucna zakończona bądź niezakończona zgonem lub zakrzepica żył głębokich)	<p>zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</p> <p>klinicznie istotne krwawienie (tj. poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie),</p> <p>złożony punkt końcowy: objawowa, nawracająca zakrzepica żylna lub poważne krwawienie;</p> <p>zatorowość płucna niezakończona zgonem (potwierdzona za pomocą spiralnej TK, angiografii, scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej lub autopsji);</p> <p>zakrzepica żył głębokich (potwierdzona za pomocą USG lub flebografii);</p> <p>poważne krwawienie (tj. klinicznie jawne i związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/l lub wymagające przetoczenia co najmniej 2 j. KKCz, lub krwawienie do przestrzeni zaotrzewnowej, krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie w ważnym dla przeżycia obszarze lub narządzie, albo krwawienie zakończone zgonem);</p> <p>klinicznie istotne mniejsze krwawienie (tj. jawne krwawienie niespełniające kryteriów poważnego krwawienia, ale wymagające interwencji medycznej, nieplanowanej konsultacji lekarskiej, czasowego lub trwałego odstawienia badanego leku albo powodujące ból lub upośledzenie codziennych aktywności),</p> <p>zdarzenia naczyniowe (tj. ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwieny, napad przemijającego niedokrwienie mózgu lub inny zator w krążeniu dużym)</p> <p>zdarzenia niepożądane</p>

#### 4.2.5 Skuteczność

W badaniu EINSTEIN-PE nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między terapią rywaroksabanem a terapią standardową pod względem częstości występowania nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, nawrotu zatorowości płucnej, nawrotu zakrzepicy żył głębokich oraz złożonego punktu końcowego: nawrót ŻChZZ lub poważne krwawienie, Tab. 9.

**Tab. 9**

**Porównanie skuteczności rywaroksabanu ze standardową terapią w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej na podstawie danych z badania EINSTEIN-PE.**

Punkt końcowy	Rywaroksaban			Standardowa terapia			Istotność statystyczna
	n	N	%	n	N	%	
Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), w tym:	50	2419	2,1	44	2413	1,8	0,6028
zatorowość płucna zakończona zgonem	2	2419	0,1	1	2413	0,0	>0,999
zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny	8	2419	0,3	5	2413	0,2	0,5805
zatorowość płucna niezakończona zgonem	22	2419	0,9	19	2413	0,8	0,7542
nawrót zakrzepicy żył głębokich i zatorowość płucna	0	2419	0,0	2	2413	0,1	0,2493
nawrót zakrzepicy żył głębokich	18	2419	0,7	17	2413	0,7	>0,999
Punkt złożony: nawrót ŻChZZ lub poważne krwawienie (tzw. korzyść kliniczna netto)	83	2419	3,4	96	2413	4,0	0,28

Po 3, 6 lub 12 miesiącach leczenia w grupie rywaroksabanu, w porównaniu z grupą leczenia standardowego, stwierdzono podobne ryzyko wystąpienia nawrotowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, nawrotu zatorowości płucnej zakończonej zgonem bądź nie, nawrotu zakrzepicy żył głębokich oraz złożonego punktu końcowego: nawrotu ŻChZZ lub poważnego krwawienia, Tab. 10.



**Tab. 10**

**Analiza danych dotyczących skuteczności rywaroksabanu w porównaniu z standardową terapią w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej na podstawie badania EINSTEIN-PE.**

Punkt końcowy	RR (95%CI) p value	RD (95%CI) p value
Nawrót żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), w tym:	1,13 (0,76; 1,69) p=0,5403	-
zatorowość płucna zakończona zgonem	2,00 (0,18; 21,99) p=0,5727	-
zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny	1,60 (0,52; 4,87) p=0,4116	-
zatorowość płucna niezakończona zgonem	1,16 (0,63; 2,13) p=0,6440	-
nawrót zakrzepicy żył głębokich i zatorowość płucna	0,20 (0,01; 4,15) p=0,2980	-
nawrót zakrzepicy żył głębokich	1,06 (0,55; 2,04) p=0,8711	-
Punkt złożony: nawrót ŻChZZ lub poważne krwawienie (tzw. korzyść kliniczna netto)	0,86 (0,65; 1,15) p=0,3144	-

#### 4.2.5.1 Zadowolenie pacjentów z leczenia przeciwkrzepliowego

W ramach badania EINSTEIN-PE przeprowadzono analizę zadowolenia pacjentów z leczenia przeciwkrzepliowego, której wyniki opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego (Prins 2012). W tym celu przygotowano nowy i zwalidowany kwestionariusz oceny zadowolenia z leczenia przeciwzakrzepowego ACTS (ang. *Anti-Clot Treatment Scale*). Ocenie poddano 2 397 pacjentów, którzy otrzymali kwestionariusz 15. dnia terapii, a następnie w trakcie 1., 2., 3., 6. i 12. miesiąca leczenia. Kwestionariusz ASCT składał się z dwóch skal: ACTS Obciążenia (12 podpunktów, łączna ocena w zakresie 12-60) i ACTS Korzyści (3 podpunkty, łączna ocena w zakresie 3-15). Skala ACTS Obciążenia odnosiła się do negatywnych doświadczeń pacjentów w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego (kłopot/niedogodność, zmartwienie/frustracja i ograniczenie aktywności), natomiast skala ACTS Korzyści odnosiła się do pozytywnych aspektów leczenia (zaufanie, komfort, zadowolenie). Dla każdej skali, wyższe wyniki oznaczają większą akceptację terapii.

Ponadto pacjenci wypełnili kwestionariusz TSQM II (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II*) w 1., 3., 6. i 12. miesiącu terapii, jako punkt odnie-

sienia wiarygodności skal ACTS. Skala TSQM II składała się z 4 podskal (Skuteczność, Skutki uboczne, Udogodnienie, Ogólne zadowolenie) ocenianych w zakresie 0-100.

Wyniki kwestionariusza ACTS wykazały mniejsze obciążenia i większe postrzegane korzyści wynikające z terapii przeciwzakrzepowej rywaroksabanem w porównaniu do terapii enoksaparyną/VKA (wyższe wyniki dla rywaroksabanu w skali ACTS Obciążenia i ACTS Korzyści;  $p < 0,001$  dla skal). Wyniki skali TSQM II potwierdziły większą satysfakcję z leczenia rywaroksabanem w porównaniu z terapią enoksaparyną/VKA (wyższe wyniki w gr. z rywaroksabanem dla wszystkich 4 podskal). Największą różnicę między grupami wykazano w podskali Udogodnienie.

**Tab. 11**

**Wyniki zadowolenia pacjentów z leczenia przeciwzakrzepowego w podgrupach badania EINSTEN-PE.**

	Rywaroksaban		Enoksaparyna/VKA		Istotność statystyczna
	śr. wynik	N	śr. wynik	N	
ACTS Obciążenia	55,4	1149	51,9	1134	<0,0001
ACTS Korzyści	11,9	1149	11,4	1134	<0,0001
TSQM Skuteczność	73,3	1125	69,6	1107	<0,0001
TSQM Skutki uboczne	86,6	816	82,3	809	<0,0001
TSQM Udogodnienie	81,6	1129	71,8	1111	<0,0001
TSQM Ogólne zadowolenie	80,7	1126	73,0	1109	<0,0001

#### 4.2.6 Bezpieczeństwo

W badaniu EINSTEN-PE w grupie pacjentów leczonych rywaroksabanem odnotowano mniejszą częstość występowania poważnego krwawienia w porównaniu z grupą leczonych terapią standardową, 1,1% vs 2,2%,  $p=0,003$ . Istotna różnica w częstości poważnego krwawienia wynikała głównie z mniejszego rejestrowania w grupie z rywaroksabanem poważnych krwawień niezakończonych zgonem (0,3% vs 1,1%,  $p=0,0008$ ), w tym: krwawień wewnątrzczaszkowych (0,0% vs 0,4%,  $p=0,0062$ ) oraz krwawień zaotrzewnowych (0,0% vs 0,3%,  $p=0,0387$ ), w porównaniu z grupą z terapią standardową. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne krwawienie lub mniejsze krwawienie istotne klinicznie) nie różniła się istotnie między grupami. Terapia rywaroksabanem i terapia standardowa nie różniły się znamienne pod względem innych punktów końcowych bezpieczeństwa, Tab. 12.

**Tab. 12****Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z standardową terapią w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej na podstawie danych z badania EINSTEIN-PE.**

Punkt końcowy	Rywaroksaban			Standardowa terapia			Istotność statystyczna
	n	N	%	n	N	%	
Punkt złożony: poważne krwawienie lub mniejsze krwawienie istotne klinicznie	249	2412	10,3	274	2405	11,4	0,23
Poważne krwawienie, w tym:	26	2412	1,1	52	2405	2,2	0,003
poważne krwawienie zakończone zgonem	2	2412	0,1	3	2405	0,1	0,6869
poważne krwawienie niezakończony zgonem, w miejscu krytycznym:	7	2412	0,3	26	2405	1,1	0,0008
wewnątrzczaszkowe	1	2412	0,0	10	2405	0,4	0,0062
zaotrzewnowe	1	2412	0,0	7	2405	0,3	0,0387
wewnątrzgałkowe	2	2412	0,1	2	2405	0,1	>0,999
doosierdziowe	0	2412	0,0	2	2405	0,1	0,2492
śródstawowe	0	2412	0,0	3	2405	0,1	0,1244
w nadnerczach	1	2412	0,0	0	2405	0	>0,999
w opłucnej	1	2412	0,0	1	2405	0	>0,999
wewnątrzbrzuszne z niestabilnością hemodynamiczną	1	2412	0,0	2	2405	0,1	0,6244
poważne krwawienie związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny o $\geq 2$ g/dl i/lub transfuzji $\geq 2$ jednostek	17	2412	0,7	26	2405	1,1	0,1717
Mniejsze krwawienie istotne klinicznie	228	2412	9,5	235	2405	9,8	0,7323
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	58	2412	2,4	50	2405	2,1	0,53
Zdarzenie niepożądane podczas stosowania leku	1941	2412	80,5	1903	2405	79,1	0,24
Poważne zdarzenie niepożądane podczas stosowania leku	476	2412	19,7	470	2405	19,5	0,86

Punkt końcowy	Rywaroksaban			Standardowa terapia			Istotność statystyczna
	n	N	%	n	N	%	
Trwałe odstawienie leku z powodu zdarzenia niepożądanego	123	2412	5,1	99	2405	4,1	0,10
Zdarzenie niepożądane powodujące lub wydłużające hospitalizację	475	2412	19,7	430	2405	17,9	0,82
Rezygnacja z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	111	2412	4,6	92	2405	3,8	0,07
Ostre zespoły wieńcowe	15	2412	0,6	21	2405	0,9	0,3215
Zdarzenie naczyniowo-mózgowe	12	2412	0,5	13	2405	0,5	0,8444
Zespół zakrzepowo-zatorowy w krążeniu dużym	5	2412	0,2	3	2405	0,1	0,7263

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa wykazała o 50% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wśród pacjentów leczonych rywaroksabanem w porównaniu z leczonymi standardową terapią (RR=0,50; 95%CI: 0,31; 0,80, p=0,0035). Stwierdzono również o 90% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wewnątrzczaszkowego (RR=0,10; 95%CI: 0,01; 0,78, p=0,0279) oraz o 73% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych krwawień niezakończonych zgonem (RR=0,27; 95%CI: 0,12, 0,62; p=0,0020) w trakcie terapii rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem standardowym. Leczenie 92 pacjentów rywaroksabanem przez śr. 31 tygodni zapobiega wystąpieniu poważnego krwawienia u jednego pacjenta (NNT=92), natomiast leczenie 267 pacjentów przez ten sam czas zapobiega jednemu krwawieniu wewnątrzczaszkowemu niezakończonemu zgonem (NNT=267). Grupy pacjentów leczonych rywaroksabanem i terapią standardową nie różniły się znacząco pod względem innych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa (Tab. 13).

**Tab. 13**

**Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z standardową terapią w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej na podstawie badania EINSTEIN-PE.**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>RR (95%CI) p value</b>	<b>RD (95%CI) p value</b>	<b>NNT</b>
Punkt złożony: poważne krwawienie lub mniejsze krwawienie istotne klinicznie	0,91 (0,77; 1,07) p=0,2331	-	-
Poważne krwawienie, w tym:	0,50 (0,31; 0,80) p=0,0035	-0,011 (-0,018; -0,004) p=0,0029	92 (56; 269)
poważne krwawienie zakończone zgonem	0,66 (0,11; 3,97) p=0,6545	-	
poważne krwawienie niezakończony zgonem, w miejscu krytycznym:	0,27 (0,12; 0,62) p=0,0020	-0,008 (-0,013; -0,003) p=0,0009	126 (80; 308)
wewnątrzczaszkowe	0,10 (0,01; 0,78) p=0,0279	-0,004 (-0,006; -0,001) p=0,0065	267 (155; 956)
zaotrzewnowe	0,14 (0,02; 1,16) p=0,0682	-	-
wewnątrzgałkowe	1,00 (0,14; 7,07) p=0,9977	-	-
doosierdziowe	0,20 (0,01; 4,15) p=0,2979	-	-
śródstawowe	0,14 (0,01; 2,76) p=0,1973	-	-
w nadnerczach	2,99 (0,12; 73,40) p=0,5022	-	-
w opłucnej	1,00 (0,06; 15,93) p=0,9984	-	-
wewnątrzbrzuszne z niestabilnością hemodynamiczną	0,50 (0,05; 5,49) p=0,5697	-	-
poważne krwawienie związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny o $\geq 2$ g/dl i/lub transfuzji $\geq 2$ jednostek	0,65 (0,35; 1,20) p=0,1684	-	-
Mniejsze krwawienie istotne klinicznie	0,97 (0,81; 1,15) p=0,7076	-	-

<b>Punkt końcowy</b>	<b>RR (95%CI) p value</b>	<b>RD (95%CI) p value</b>	<b>NNT</b>
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	1,16 (0,80; 1,68) p=0,4457	-	-
Zdarzenie niepożądane podczas stosowania leku	1,02 (0,99; 1,05) p=0,2448	-	-
Poważne zdarzenie niepożądane podczas stosowania leku	1,01 (0,90; 1,13) p=0,8668	-	-
Trwałe odstawienie leku z powodu zdarzenia niepożądanego	1,24 (0,96; 1,60) p=0,1045	-	-
Zdarzenie niepożądane powodujące lub wydłużające hospitalizację	1,10 (0,98; 1,24) p=0,1073	-	-
Rezygnacja z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	1,20 (0,92; 1,58) p=0,1805	-	-
Ostre zespoły wieńcowe	0,71 (0,37; 1,38) p=0,3137	-	-
Zdarzenie naczyniowo-mózgowe	0,92 (0,42; 2,01) p=0,8354	-	-
Zespół zakrzepowo-zatorowy w krążeniu dużym	1,66 (0,40; 6,95) p=0,4864	-	-

## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

Głównym ograniczeniem analizy jest mała liczba randomizowanych badań klinicznych spełniających warunki kwalifikacji do raportu. Do przeglądu włączono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne (EINSTEIN-PE) porównujące skuteczność rywaroksabanu ze standardową terapią. Jednakże w powyższym badaniu wzięła udział znaczna liczba pacjentów – 4832, co może świadczyć o dużej sile dowodów uzyskanych z tego badania.

Włączone randomizowane badanie kliniczne charakteryzowało się umiarkowaną jakością ocenioną wg skali Jadad (sumaryczna ocena 3). Nie wynikało to z błędów metodycznych badania, ale z braku zaślepienia (badanie typu *open-label*).

---

## 6 DYSKUSJA

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

W wyniku procesu przeszukiwania baz danych do raportu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne EINSTEN-PE, którego wyniki uzupełniono danymi z suplementu oraz jeden abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki dla podgrupy pacjentów z badania EINSTEN-PE, dotyczący zadowolenia pacjentów z leczenia przeciwkrzepliwego. Wśród włączonych badań wtórnych znalazły się: 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy oraz 6 wytycznych postępowania klinicznego w zatorowości płucnej.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych*.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

### 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

W badaniu EINSTEN-PE włączonym do przeglądu średni okres trwania terapii wyniósł 9 miesięcy. W tym czasie nawroty ŻChZZ wystąpiły u 2,1% pacjentów leczonych rywaroksabanem i u 1,8% tych, którzy otrzymywali enoksaparynę i VKA ( $p=0,6028$ ). Zsumowane częstości nawrotów ŻChZZ i poważnych krwawień wyniosły 3,4% w grupie terapii eksperymentalnej i 4% w grupie terapii standardowej ( $p=0,28$ ). Częstości występowania dodatkowych punktów końcowych skuteczności: nawrót ZP oraz nawrót ZŻG nie różniły się znamienne między grupami.

W wyniku analizy danych dotyczących skuteczności nie stwierdzono znamienych różnic między terapią rywaroksabanem a terapią standardową: w ryzyku nawrotu żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (RR=1,13; 95%CI: 0,76; 1,69,  $p=0,5403$ ), wystąpienia złożonego punktu końcowego: nawrotu ŻChZZ oraz poważnego krwawienia (RR=0,86; 95%CI: 0,65; 1,15;  $p=0,3144$ ), ani pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych punktów końcowych skuteczności.



Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z enoksaparyną/VKA wykazało mniejszą częstość wystąpienia podczas stosowania rywaroksabanu:

- poważnych krwawień (1,1% vs 2,2%,  $p=0,003$ ),
- poważnych krwawień niezakończonych zgonem (0,3% vs 1,1% ,  $p=0,0008$ ), w tym krwawień wewnątrzczaszkowych (0,0% vs 0,4%,  $p=0,0062$ ) oraz krwawień zaotrzewnowych (0,0% vs 0,3%,  $p=0,0387$ ).

Częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne krwawienie i mniejsze krwawienie istotne klinicznie), zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz innych zdarzeń niepożądanych nie różniły się znamienne między grupami.

Analiza bezpieczeństwa wykazała w grupie leczonych rywaroksabanem w porównaniu z leczonymi standardową terapią:

- mniejsze o 50% ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia (RR=0,50; 95%CI:0,31; 0,80,  $p=0,0035$ ; NNT=92),
- mniejsze o 90% ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wewnątrzczaszkowego niezakończonego zgonem (RR=0,10; 95%CI: 0,01; 0,78,  $p=0,0279$ ; NNT=267),
- mniejsze o 73% ryzyko wystąpienia poważnych krwawień niezakończonych zgonem łącznie (RR=0,27; 95%CI: 0,12, 0,62;  $p=0,0020$ ; NNT=126).

Pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych punktów końcowych bezpieczeństwa grupy nie różniły się znamienne między sobą

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa rywaroksabanu przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, URPL, Europejskiej Agencji Leków, EMA i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, FDA. Nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących stosowania rywaroksabanu ani informacji o niespodziewanych, poważnych zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych podczas przyjmowania tego leku.

Prezentowana na abstrakcie konferencyjnym analiza zadowolenia pacjentów z leczenia przeciwzakrzepowego, przeprowadzona w podgrupie pacjentów z badania EINSTEN-PE, wykazała niższe obciążenie, większe postrzegane korzyści i większą satysfakcję z leczenia rywaroksabanem w porównaniu do terapii enoksaparyną/VKA. Większy komfort leczenia rywaroksabanem, postrzegany przez pacjentów, może przyczynić się do większej akceptacji leczenia i regularnego przyjmowania leków przez pacjentów, a w konsekwencji poprawy stanu ich zdrowia.

Tab. 14 przedstawia wnioski dotyczące najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie z propozycją GRADE.

---

### 6.3 Wyniki innych analiz

Do dnia 05.04.2013 zidentyfikowano siedem badań wtórnych dotyczących leczenia zatorowości płucnej – sześć wytycznych praktyki klinicznej i jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej w przypadku zatorowości płucnej niewysokiego ryzyka rekomendują leczenie przeciwkrzepliwe HDCz lub fondaparynuks. U chorych z ZP wysokiego ryzyka oraz u pacjentów z ZP niewysokiego ryzyka z współistniejącą niewydolnością nerek lub dużym ryzykiem krwawienia zalecana jest terapia HNF. Leczenie początkowe należy kontynuować co najmniej 5 dni. Od pierwszego dnia leczenia heparyną lub fondaparynuks rekomendowane jest leczenie VKA. Gdy wartości INR utrzymana jest w zakresie 2,0-3,0 przez dwa kolejne dni należy odstawić HNF, HDCz lub fondaparynuks, pozostawiając samego agonistę witaminy K. Leczenie VKA u pacjentów z potwierdzoną zatorowością płucną należy kontynuować przez 3 miesiące, a u pacjentów z niesprowokowaną zatorowością płucną powyżej 3 miesięcy uwzględniając ryzyko nawrotu ŻChZZ i ryzyko krwawienia. U chorych z zatorowością płucną wysokiego ryzyka i brakiem przeciwwskazań rekomendowane są również leki trombolityczne, a w przypadku ich nieskuteczności – embolektomia.

Ponadto wytyczne NICE rekomendują rywaroksaban jako opcję terapeutyczną w leczeniu zatorowości płucnej oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Czas trwania terapii rywaroksabanem zależy od ryzyka krwawienia oraz innych kryteriów klinicznych. Krótszy okres leczenia (3 miesiące) jest zalecany dla chorych z przejściowymi czynnikami ryzyka takimi jak: niedawna operacja i uraz. Dłuższe leczenie rywaroksabanem zalecane jest pacjentom ze stałymi czynnikami ryzyka lub idiopatyczną zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną.

We włączonym do raportu przeglądzie systematycznym autor przedstawił wyniki badań klinicznych III fazy nowszych doustnych leków przeciwzakrzepowych, m.in. rywaroksabanu, w leczeniu i profilaktyce nawrotowej ŻChZZ. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu w terapii zatorowości płucnej została oparta na wynikach jednego badania – EINSTEIN-PE. Zdaniem autora badanie EINSTEIN-PE wykazało, że rywaroksaban jest skuteczną i wiążącą się z mniejszym ryzykiem poważnych krwawień propozycją leczenia ostrej zatorowości płucnej w porównaniu z enoksaparyną/VKA. W konsekwencji wyniki odnalezionego przeglądu są zgodne z wynikami niniejszej analizy.

Odnaleziono również abstrakt konferencyjny (Wasserlauf 2012<sup>14</sup>) przedstawiający wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą dotyczącego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z antagonistami witaminy K. Do powyższego przeglądu włączono 5 RCT, w których wzięło udział 23 063 pacjentów, w tym 11 536 chorych zrandomizowano do grupy rywaroksabanu, a 11 527 do grupy z VKA. W badanej populacji u 14 264 osób rywaroksaban lub VKA stosowano jako terapię niezastawkowego migotania przedsionków, u 3 967 chorych leczono zakrzepicę żył głębokich, a u 4 832 chorych ostrą ob-

jawową zatorowość płucną. W przeglądzie wykazano brak istotnych różnic między rywaroksabanem a VKA pod względem częstości występowania poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień, krwawień związanych ze spadkiem stężenia hemoglobiny  $\geq 2\text{g/dl}$ , krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień wewnątrzgałkowych. Przyjmowanie rywaroksabanu wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia krwawienia zakończonego zgonem (RR=0,48; 95%CI: 0,31; 0,75; NNT=500).

**Tab. 14**

**Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych rywaroksabanu w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.<sup>15</sup>**

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośred- niość wyników w stosunku do populacji doce- lowej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowe- go
					Rywaroksaban	Terapia standardo- wa			
Nawrót żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (1)	Randomizowane, otwarte kontro- lowane badanie kliniczne	Wysoka	Tylko jedno badanie	Bezpośrednie	2419	2413	RR=1,13 (0,76; 1,69) p=0,5403	Wysoka	Krytyczna
Zatorowość płucna zakończona zgonem (1)	Randomizowane, otwarte kontro- lowane badanie kliniczne	Wysoka	Tylko jedno badanie	Bezpośrednie	2419	2413	RR=2,00 (0,18; 21,99) p=0,5727	Wysoka	Wysoka
Zatorowość płucna niezakończona zgonem (1)	Randomizowane, otwarte kontro- lowane badanie kliniczne	Wysoka	Tylko jedno badanie	Bezpośrednie	2419	2413	RR=1,16 (0,63; 2,13) p=0,6440	Wysoka	Wysoka
Nawrót zakrzepicy żył głębokich i zatorowość płucna (1)	Randomizowane, otwarte kontro- lowane badanie kliniczne	Wysoka	Tylko jedno badanie	Bezpośrednie	2419	2413	RR=0,20 (0,01; 4,15) p=0,2980	Wysoka	Krytyczna

Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu zatorowości płucnej. Analiza kliniczna.

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Rywaroksaban	Terapia standardowa			
Nawrót zakrzepicy żył głębokich (1)	Randomizowane, otwarte kontrolowane badanie kliniczne	Wysoka	Tylko jedno badanie	Bezpośrednie	2419	2413	RR=1,06 (0,55; 2,04) p=0,8711	Wysoka	Wysoka
Punkt złożony: nawrót ŻChZZ lub poważne krwawienie (1)	Randomizowane, otwarte kontrolowane badanie kliniczne	Wysoka	Tylko jedno badanie	Bezpośrednie	2419	2413	RR=0,86 (0,65; 1,15) p=0,3144	Wysoka	Krytyczna

---

## 7 WNIOSKI

Na podstawie jednego badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego wykazano, że u chorych na ostrą objawową ZP w okresie do 12 miesięcy leczenie rywaroksabanem jest nie mniej skuteczne niż leczenie enoksaparyną z VKA pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ. Pod względem bezpieczeństwa terapii przyjmowanie rywaroksabanu wiąże się z mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia w porównaniu z leczeniem enoksaparyną z VKA.

Rywaroksaban okazał się nie mniej skuteczną, a jednocześnie bardziej bezpieczną w porównaniu z terapią standardową metodą leczenia zatorowości płucnej.

Ograniczeniem wiarygodności analizy jest formułowanie wniosków na podstawie danych z jednego, odnalezionego badania klinicznego. Należy jednak zaznaczyć, że populacja powyższego badania była duża i wynosiła ponad 4800 pacjentów z zatorowością płucną.

Rywaroksaban ze względu na łatwość stosowania (lek doustny) oraz brak konieczności monitorowania parametrów krzepnięcia krwi może przyczynić się do regularnego przyjmowania leczenia przeciwkrzepliowego przez pacjentów, a w konsekwencji poprawy stanu ich zdrowia.

## 8 ANEKS

### 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności rywaroksabanu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 05.04.2013

1.	Pulmonary embolism [MeSH Terms]	29868
2.	Pulmonary embolism* [tw]	37662
3.	Pulmonary Thromboembolism* [tw]	2410
4.	#1 OR #2 OR #3	38244
5.	Rivaroxaban [Substance Name]	459
6.	Rivaroxaban [tw]	889
7.	BAY597939 [tw]	0
8.	BAY 59-7939[tw]	25
9.	Xarelto [tw]	41
10.	5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide[tw]	1
11.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	891
12.	#4 AND #11	114
13.	randomized controlled trial [pt]	341237
14.	controlled clinical trial [pt]	85311
15.	randomized [tiab]	284818
16.	placebo [tiab]	147712
17.	drug therapy [sh]	1582418
18.	randomly [tiab]	194559
19.	trial [tiab]	327058
20.	groups [tiab]	1273420
21.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	3138843
22.	#12 AND #21	65

## 8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności rywaroksabanu w bazie EMBASE na dzień 05.04.2013

1.	'pulmonary embolism'/syn	63099
2.	'pulmonary embolisms'	572
3.	'pulmonary thromboembolism'/syn	63099
4.	'pulmonary thromboembolisms'	28
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	63187
6.	'rivaroxaban'/syn	2870
7.	'bay597939'/syn	2870
8.	'bay 59-7939'/syn	2870
9.	'xarelto'/syn	2870
10.	'5-chloro-n-(((5s)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide'	1
11.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2870
12.	#5 AND #11	701
13.	'randomized controlled trial'/syn	378022
14.	'controlled clinical trial'/syn	477791
15.	randomized:ab,ti	365822
16.	placebo:ab,ti	188477
17.	randomly:ab,ti	237781
18.	trial:ab,ti	425387
19.	groups:ab,ti	1590101
20.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	2365730
21.	#12 AND #20	211
22.	#21 AND [embase]/lim	204



### 8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności rywaroksabanu w bazie Cochrane na dzień 05.04.2013

1.	MeSH descriptor [Pulmonary embolism]: explode all trees	852
2.	(Pulmonary embolism):ti,ab,kw	1557
3.	(Pulmonary Thromboembolism*):ti,ab,kw	605
4.	#1 OR #2 OR #3	1632
5.	(Rivaroxaban):ti,ab,kw	106
6.	(BAY597939):ti,ab,kw	0
7.	(BAY 59-7939):ti,ab,kw	23
8.	(Xarelto):ti,ab,kw	4
9.	(5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide):ti,ab,kw	0
10.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	117
11.	#4 AND #10	16
12.	#11 in Cochrane Reviews	0
13.	#11 in Other Reviews	1
14.	#11 in Clinical Trials	15
15.	#11 in Methods Studies	0
16.	#11 in Technology Assessments	0
17.	#11 in Economic Evaluations	0

**8.4 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja	Porównanie	Odsetek pacjentów utraconych z badania	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Opis procedury przypisania osób badanych do technologii	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora

Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu zatorowości płucnej. Analiza kliniczna.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Interwencja	Średni wiek, (lata)	Odsetek mężczyzn, n (%)	Waga, n (%)	Klirens Kreatyminy, n (%)	Metoda diagnostyczna, n (%)	Rozległość zakrzepicy płucnej, n (%)	Współistniejąca zakrzepica żył głębokich, n (%)	Hospitalizacje, n (%)

Badanie	Interwencja	Przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej, n (%)	Czas od początku objawów do randomizacji, mediana/przedział kwartylowy (dni)	Przyczyny zakrzepicy płucnej, n (%)	Trombofilia, n (%)	Żylna choroba zakrzepowo zatorowa w wywiadach, n (%)

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy kategoriyczny	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

Badanie	Punkt końcowy ciągly	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95CI	N	Istotność statystyczna

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

## 8.5 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

*Opracowano na podstawie:*

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ.

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?

*Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.*

---

## 8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Publikacja	Powód odrzucenia
Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. <i>Int Angiol.</i> 2006;25(2):101-61.	Publikacja z 2006 roku, duże ryzyko nieaktualnych rekomendacji.
British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group.* British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. <i>Thorax</i> 2003;58:470-84.	Publikacja z 2003 roku, duże ryzyko nieaktualnych rekomendacji.
Snow V, Qaseem A, Barry P, Hornbake R, Rodnick JR, Tobolic T et al. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. <i>Ann Intern Med.</i> 2007;146:204-10.	Brak wytycznych dotyczących leczenia zatorowości płucnej.

## 8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
EINSTEIN-EXT	EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. <i>N Engl J Med.</i> 2010;363(26):2499-510.  Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. <i>Thromb Haemost.</i> 2012;107(6):1035-43.	Brak oddzielnych danych dla podgrupy pacjentów z zatorowością płucną.
van Es 2013	van Es J, Douma RA, Kamphuisen PW, Gerdes VE, Verhamme P, Wells PS et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment of pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. <i>J Thromb Haemost.</i> 2013 [Epub ahead of print]	Abstrakt przedstawiający porównanie dwóch metod diagnostycznych oceny ustąpienia skrzepu w podgrupie pacjentów z badania EINSTEIN-PE.

---

## 8.8 Badania kliniczne w toku dotyczące rywaroksabanu w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej

<b>Tytuł badania:</b>	Oral Rivaroxaban in Children With Venous Thrombosis (EINSTEINJunior)
<b>Nr ident.:</b>	NCT01684423
<b>Źródło:</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01684423?term=rivaroxaban&amp;rank=22">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01684423?term=rivaroxaban&amp;rank=22</a>
<b>Sponsor:</b>	Bayer
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rywaroksaban (Xarelto, BAY59-7939)</li><li>• Standardowa terapia</li></ul>
<b>Wskazanie:</b>	Zakrzepica żylna
<b>Początek badania:</b>	Październik 2012

<b>Tytuł badania:</b>	Venous Thromboembolism (VTE) Treatment Study in Japanese Pulmonary Embolism (PE) Patients
<b>Nr ident.:</b>	NCT01516814
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516814?cond=Pulmonary+Embolism&amp;intr=rivaroxaban&amp;rank=2">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516814?cond=Pulmonary+Embolism&amp;intr=rivaroxaban&amp;rank=2</a>
<b>Sponsor:</b>	Bayer
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rywaroksaban (Xarelto, BAY59-7939)</li><li>• Niefrakcjonowana heparyna</li><li>• Warfaryna</li></ul>
<b>Wskazanie:</b>	Zatorowość płucna
<b>Początek badania:</b>	Luty 2012



## 8.9 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie									
<b>Metodyka</b>	<p>Randomizowane, otwarte badanie kontrolowane (RCT)</p> <p>Badanie równoległe</p> <p>Typ analizy: skuteczność: ITT, bezpieczeństwo: ITT/ACA</p> <p>Okres trwania badania: 3,6 lub 12 miesięcy (śr. 31 tygodni)</p> <p>Utrata pacjentów z leczenia: 960 (19,87%) , w tym w grupie z rywaroksabanem 443 (18,31%) i 517 (21,43%) w grupie z terapią standardową</p>								
<b>Populacja</b>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> 263 ośrodki w 38 państwach</p> <p><b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 4832</p> <p><b>Wiek:</b> w grupie z rywaroksaban 57,9±7,3 lata, w grupie z standardową terapią 57,5±7,2 lata</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> wiek powyżej 18 lat, potwierdzona ostra objawowa zatorowość płucna z lub bez zakrzepicy żył głębokich</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> otrzymanie terapeutycznej dawki heparyny dorobnocząsteczkowej, fundaparynuksu lub heparyny niefrakcjonowanej dłużej niż 48 godzin, przyjęcie więcej niż jednej dawki antagonisty witaminy K przed randomizacją, trambektomia, umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej, terapia fibrynolityczna trwającego epizodu choroby, przeciwwskazanie do leczenia enoksaparyną, warfaryną lub acenokumarolem, inne wskazania do stosowania antagonisty witaminy K, klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min; istotne klinicznie choroby wątroby</p>								
<b>Interwencje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rywaroksaban w dawce 15 mg dwa razy dziennie przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz dziennie</li> <li>Standardowa terapia: enoksaparyna w dawce 1,0 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie nie krócej niż 5 dni, aż INF wyniesie co najmniej 2,0 przez kolejne 2 dni, następnie warfaryna lub acenokumarol w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0; podawanie antagonisty witaminy K rozpoczynano w ciągu pierwszych 48 h leczenia</li> </ul>								
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Pierwszorzędowe: nawrót objawowej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)</p> <p>Drugorzędowe: zgon z jakiegokolwiek przyczyny; klinicznie istotne krwawienie; korzyść kliniczna netto; zatorowość płucna zakończona bądź niezakończona zgonem; zakrzepica żył głębokich; poważne krwawienie; klinicznie istotne mniejsze krwawienie; zdarzenia naczyniowe; zdarzenia niepożądane</p>								
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	<table> <tr> <td>Opis jako badanie randomizowane:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Dokładny opis randomizacji:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Podwójnie zaślepienie:</td> <td>Nie</td> </tr> <tr> <td>Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:</td> <td>Tak</td> </tr> </table>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	Dokładny opis randomizacji:	Tak	Podwójnie zaślepienie:	Nie	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak
Opis jako badanie randomizowane:	Tak								
Dokładny opis randomizacji:	Tak								
Podwójnie zaślepienie:	Nie								
Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak								

## 8.10 Kryteria oceny według GRADE

Jakość badań				
	Wysoka (RCT)	Umiarkowana	Niska (badania obserwacyjne)	Bardzo niska (pozostałe badania)

Ograniczenia metody badań			
	Bez ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
Modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2

Spójność wyników z różnych badań		
	Brak istotnej niespójności	Istotna niespójność
Modyfikacja oceny jakości badań	-	-1

Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową			
	Bezpośredni	Umiarkowany	Wątpliwy
Modyfikacja oceny jakości badań		-1	-2

Dodatkowe czynniki							
	Bez znaczenia	Duży rozrzut lub braki danych	Obciążenie błędem	Efekt kumulacji spójnych wyników	Duże efekt kumulacji spójnych wyników	Efekt zależny od dawki	Efekt zakłócania wyników
Modyfikacja oceny jakości badań		-1	-1	+1	+2	+1	+1

#### **Jakość dowodów ogółem**

Wysoka	Dodatkowe badania prawdopodobnie nie wpłyną na oszacowane wyniki.
Umiarkowana	Dodatkowe badania prawdopodobnie mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki.
Niska	Dodatkowe badania z dużym prawdopodobieństwem mogą wpłynąć na oszacowane wyniki oraz mogą spowodować ich zmianę.
Bardzo niska	Oszacowane wyniki są niepewne.

#### **Waga punktu końcowego**

Krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
Wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
Niska	Mało istotny wpływ ocenianego końcowego punktu na ocenę technologii.

Opracowano zgodnie z zaleceniami: Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.

---

## SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	13
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	17
Tab. 3 Wnioski z odnalezionego opracowania wtórnego (Cohen 2012).....	21
Tab. 4 Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu w zatorowości płucnej.....	25
Tab. 5 Ocena jakości badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	27
Tab. 6 Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów w badaniu pierwotnym włączonym do przeglądu systematycznego.....	28
Tab. 7 Charakterystyka populacji w badaniu EINSTEIN-PE zakwalifikowanym do przeglądu systematycznego.....	29
Tab. 8 Zestawienie punktów końcowych w badaniu klinicznym włączonym do przeglądu systematycznego.....	31
Tab. 9 Porównanie skuteczności rywaroksabanu z standardową terapią w leczeniu zatorowości płucnej na podstawie danych z badania EINSTEIN-PE.....	32
Tab. 10 Analiza danych dotyczących skuteczności rywaroksabanu w porównaniu z standardową terapią w leczeniu zatorowości płucnej na podstawie badania EINSTEIN-PE.....	33
Tab. 11 Wyniki zadowolenia pacjentów z leczenia przeciwzakrzepowego w podgrupie badania EINSTEIN-PE.....	34
Tab. 12 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z standardową terapią w leczeniu zatorowości płucnej na podstawie danych z badania EINSTEIN-PE.....	35
Tab. 13 Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z standardową terapią w leczeniu zatorowości płucnej na podstawie badania EINSTEIN-PE.....	37
Tab. 14 Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.....	44

## **SPIS RYCIN**

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej(diagram QUOROM)..... 23

---

## PIŚMIENNICTWO

---

<sup>1</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

<sup>2</sup> Zawilska K, Bała M, Błądowski P, Chmielewski DW, Dobrowolski Z, Frączek M et al. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - aktualizacja 2012 (cz. I). *Medycyna Praktyczna* 2012;11;25-47.

<sup>3</sup> Zawilska K, Bała M, Błądowski P, Chmielewski DW, Dobrowolski Z, Frączek M et al. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - aktualizacja 2012 (cz. II). *Medycyna Praktyczna* 2012;11;25-47.

<sup>4</sup> Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski”. *Acta Angiol*. 2011; 17(Suppl. A).

<sup>5</sup> Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2008;29:2276–315.

<sup>6</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 122). <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf> [dostęp: 18.10.2012]

<sup>7</sup> National Clinical Guideline Centre (NCGC). Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. June 2012. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. [<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13767/59711/59711.pdf> dostęp 30.10.2012]

<sup>8</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination. Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism. Issue date: April 2013.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13655/63630/63630.pdf> [dostęp 25.04.2013]

<sup>9</sup> Kearon C, Akl EA, Comerota A, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.

<sup>10</sup> Cohen AT. Long-term benefits of preventing venous thromboembolic events. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):877-89.

<sup>11</sup> EINSTEIN-PE Investigators: Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.

<sup>12</sup> Supplement to: The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97. [http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1113572/suppl\\_file/nejmoa1113572\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1113572/suppl_file/nejmoa1113572_appendix.pdf)  
[dostęp 31.10.2012]

<sup>13</sup> Prins M, Bamber L, Cano S, Wang M, Lensing AWA, Bauersachs R. Patient-reported treatment satisfaction with oral rivaroxaban versus standard therapy in the treatment of acute symptomatic pulmonary embolism. *Blood* 2012;120.

<sup>14</sup> Wasserlauf G, Grandi SM, Filion KB, Eisenberg MJ. Safety of rivaroxaban versus vitamin K antagonists: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2012;126,Abstract 16558.

<sup>15</sup> Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;19(328):1490.