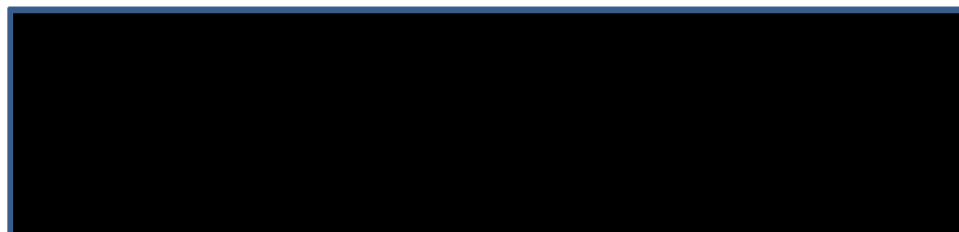


Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa
sierpień 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Wołoska 5
02-675 Warszawa, Polska

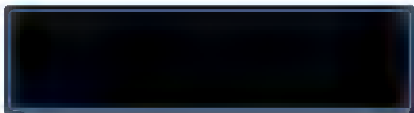
Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Pricing & Health Economics Manager
Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o.
ul. Wołoska 5
02-675 Warszawa, Polska

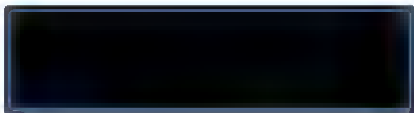
Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	11
Streszczenie	13
1 Analiza problemu decyzyjnego	16
1.1 Populacja	16
1.1.1 Definicja	16
1.1.2 Etiologia i patogenezę	16
1.1.3 Obraz kliniczny	18
1.1.4 Epidemiologia.....	18
1.1.4.1 Ogólne dane dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na chorobę zakrzepowo-zatorową.....	18
1.1.4.2 Szacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku	19
1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka.....	19
1.1.6 Leczenie	21
1.1.7 Wytyczne kliniczne.....	26
1.1.7.1 National Institute for Health and Care Excellence (2012).....	26
1.1.7.2 American College of Chest Physicians (2012)	27
1.1.7.3 American Heart Association (2011).....	31
1.1.7.4 Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (2012)	32
1.1.7.5 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010)	33
1.1.7.6 Podsumowanie.....	34
1.1.8 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	35
1.2 Interwencja	38
1.2.1 Pradaxa®.....	38
1.3 Komparatory.....	40
1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatora.....	40
1.3.1.1 Leczenie	40
1.3.1.2 Profilaktyka wtórna	41
1.3.3 Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K.....	42



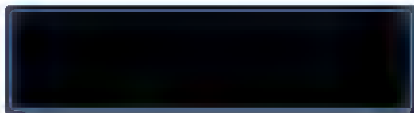
1.3.3.1	Warfaryna.....	42
1.3.3.2	Acenokumarol.....	45
1.3.4	Rywaroksaban.....	47
1.3.5	Heparyny drobnocząsteczkowe	49
1.3.5.1	Dalteparyna.....	52
1.3.5.2	Enoksaparyna.....	54
1.3.5.3	Nadroparyna	57
1.4	Oceniane punkty końcowe	58
2	Cel pracy	60
3	Metodyka.....	61
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych	61
3.1.1	Strategia	61
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania	62
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	63
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych	64
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych	65
3.1.6	Metody oceny skuteczności leczenia.....	65
3.1.7	Metody oceny bezpieczeństwa leczenia.....	66
4	Wyniki przeglądu systematycznego	67
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	67
4.2	Opracowania wtórne	71
4.2.1	Adam 2012	71
4.2.2	Castelucci 2013.....	73
4.2.3	Bloom 2014	74
4.2.4	van der Hulle 2014	76
4.2.5	Kakkos 2014	77
4.2.6	Kang 2014.....	78
4.2.7	Gomez-Outes 2014	79
4.2.8	Podsumowanie.....	81
4.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego	81

4.3.1	Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego	81
4.3.2	Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie ze skalą Jadad	83
5	Analiza wyników badań pierwotnych.....	86
5.1	Leczenie	86
5.1.1	Dabigatran vs antagoniści witaminy K.....	87
5.1.1.1	Skuteczność.....	87
5.1.1.1.1	Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.....	88
5.1.1.1.2	Objawowa zakrzepica żył głębokich	89
5.1.1.1.3	Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	90
5.1.1.2	Bezpieczeństwo	90
5.1.1.2.1	Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	91
5.1.1.2.2	Wszystkie zgony	92
5.1.1.2.3	Poważne krwawienie	92
5.1.1.2.4	Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	93
5.1.1.2.5	Jakiegokolwiek krwawienie	94
5.1.1.2.7	Zdarzenia niepożądane	95
5.1.1.2.8	Poważne zdarzenia niepożądane	95
5.1.1.2.9	Ostry zespół wieńcowy	96
5.1.1.2.10	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	96
5.1.1.2.11	Częstość występowania dyspepsji	97
5.1.1.2.12	Częstość występowania biegunki.....	98
5.1.2	Dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	98
5.1.2.1	Skuteczność.....	99
5.1.2.1.1	Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.....	99
5.1.2.1.2	Objawowa zakrzepica żył głębokich	100
5.1.2.1.3	Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	100
5.1.2.2	Bezpieczeństwo	101
5.1.2.2.1	Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	101
5.1.2.2.2	Wszystkie zgony	101
5.1.2.2.3	Poważne krwawienie	102
5.1.2.2.4	Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	102



5.1.2.2.5	Zdarzenia niepożądane	102
5.1.2.2.6	Poważne zdarzenia niepożądane	103
5.1.2.2.7	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	103
5.1.3	Dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).....	103
5.1.3.1	Skuteczność.....	105
5.1.3.1.1	Nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej.....	105
5.1.3.1.2	Objawowa zakrzepica żył głębokich	106
5.1.3.1.3	Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	107
5.1.3.2	Bezpieczeństwo	107
5.1.3.2.1	Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	108
5.1.3.2.2	Wszystkie zgony	108
5.1.3.2.3	Poważne krwawienie	109
5.1.3.2.4	Jakiegokolwiek krwawienie	110
5.2	Profilaktyka wtórna	110
5.2.1	Dabigatran vs warfaryna.....	112
5.2.1.1	Skuteczność.....	112
5.2.1.1.1	Nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej.....	113
5.2.1.1.2	Objawowa zakrzepica żył głębokich	113
5.2.1.1.3	Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	113
5.2.1.2	Bezpieczeństwo	114
5.2.1.2.1	Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	114
5.2.1.2.2	Wszystkie zgony	115
5.2.1.2.3	Poważne krwawienie	115
5.2.1.2.4	Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	115
5.2.1.2.5	Jakiegokolwiek krwawienie	116
5.2.1.2.6	Zdarzenia niepożądane	116
5.2.1.2.7	Poważne zdarzenia niepożądane	116
5.2.1.2.8	Ostry zespół wieńcowy	117
5.2.1.2.9	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	117
5.2.2	Dabigatran vs placebo.....	117
5.2.2.1	Skuteczność.....	117

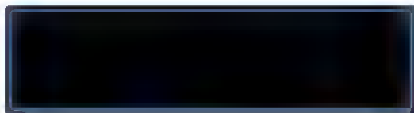
5.2.2.1.1	Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.....	118
5.2.2.1.2	Objawowa zakrzepica żył głębokich.....	118
5.2.2.1.3	Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.....	118
5.2.2.2	Bezpieczeństwo.....	119
5.2.2.2.1	Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.....	119
5.2.2.2.3	Wszystkie zgony.....	120
5.2.2.2.4	Poważne krwawienie.....	120
5.2.2.2.5	Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie.....	120
5.2.2.2.7	Jakiegokolwiek krwawienie.....	121
5.2.2.2.8	Zdarzenia niepożądane.....	121
5.2.2.2.9	Poważne zdarzenia niepożądane.....	121
5.2.2.2.10	Ostry zespół wieńcowy.....	121
5.2.2.2.11	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	122
5.2.3	Dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	122
5.2.3.1	Skuteczność.....	122
5.2.3.1.1	Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.....	123
5.2.3.1.2	Objawowa zakrzepica żył głębokich.....	123
5.2.3.1.3	Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.....	123
5.2.3.2	Bezpieczeństwo.....	124
5.2.3.2.1	Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.....	124
5.2.3.2.2	Wszystkie zgony.....	124
5.2.3.2.3	Poważne krwawienie.....	125
5.2.3.2.4	Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie.....	125
6	Dyskusja i ograniczenia.....	126
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	126
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	134
6.3	Wyniki innych analiz.....	136
6.4	Siła dowodów.....	136
7	Podsumowanie i wnioski.....	138
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....		141
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....		149



Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	152
Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach 154	
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	160
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	164
Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....	168
Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań.....	171
Aneks 9. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	175
Aneks 10. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....	178
Aneks 11. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) 181	
Aneks 12. Schemat terapii.....	185
Aneks 13. Leczenie ŻChZZ – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.....	190
Aneks 14. Leczenie ŻChZZ – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.....	193
Aneks 15. Prewencja wtórna ŻChZZ – rywaroksaban vs placebo.....	196
Aneks 16. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....	198
Spis tabel.....	201
Spis rycin	206
Piśmiennictwo	207

Skróty i akronimy

ACCP	American College of Chest Physicians
AHA	American Heart Association
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
aPTT	czas kaolinowo-kafalinowy – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated Partial Thromboplastin Time</i>)
ASA	kwas acetylosalicylowy
b.d.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUS	ultrasonograficzny test uciskowy żył (ang. <i>compression ultrasound</i>)
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HDCz	heparyna drobnocząsteczkowa
HNF	heparyna niefrakcjonowana
HTA	ocean technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INR	znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny (ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa (ang. <i>low molecular weight heparin</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNTB	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo



PP	analiza zgodna z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
PT	czas potrombinowy
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)
UFH	heparyna niefrakcjonowana (ang. <i>unfractionated heparin</i>)
USG	badanie ultrasonograficzne
VKA	antagonista witaminy K (ang. <i>Vitamin K antagonist</i>)
ZP	zatorowość płucna
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Streszczenie

Analiza problemu

W skład pojęcia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) wchodzi zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna, która występuje najczęściej jako jej następstwo. Zakrzepica żył głębokich (ZŻG) to powstanie zakrzepu w układzie żył głębokich (pod powięzią głęboką kończyny), najczęściej kończyn dolnych. Tradycyjnie określenie ZŻG obejmuje także zakrzepicę w żyłach przeszywających oraz żyłach biodrowych. Zatorowość płucna (ZP) polega na zamknięciu lub zwężeniu tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy.

Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku około 57 000 osób zapada na ZŻG, a około 36 000 na ZP. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku ≥ 65 lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat, a u osób w wieku > 80 lat sięga 5/1000 rocznie. Około 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku > 60 lat.

Cel pracy

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji zastosowania dabigatranu w terapii oraz prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (obejmującej zakrzepicę żył głębokich i będącą jej następstwem zatorowość płucną) na tle refundowanych leków stosowanych w tym wskazaniu.

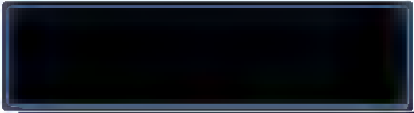
Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono za pomocą skali Jadad oraz zgodnie z kryteriami Cochrane. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010. W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo dabigatranu z poszczególnymi komparatorami (badania typu head-to-head), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. Na użytek analizy, opierając się na wytycznych klinicznych oraz wtórnie na założeniach ze zidentyfikowanych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu, przyjęto założenie, że czas leczenia nie może być krótszy niż 3 miesiące, zaś profilaktyka wtórna powinna być poprzedzona co najmniej 3-miesięcznym okresem leczenia.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu 14 badań klinicznych, z czego 4 bezpośrednio porównywały dabigatran z aktywną terapią lub placebo (2 badania dotyczące leczenia ŻChZZ i 2 dotyczące profilaktyki wtórnej). Ryzyko błędu systematycznego większości włączonych prac można ocenić jako niskie lub umiarkowane (średnio 3,6 punkty w skali Jadad), natomiast badań dotyczących dabigatranu jako niskie (średnia z czterech badań: 5,0).

Na podstawie analizy badań dotyczących **leczenia aktywnej ŻChZZ**, w przypadku **porównania bezpośredniego dabigatranu z antagonistami witaminy K** stwierdzono wyższe



bezpieczeństwo dabigatranu pod względem takich punktów końcowych, jak częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień, częstość występowania zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych (w zakresie skuteczności: nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, objawowa zakrzepica żył głębokich, objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem oraz w zakresie bezpieczeństwa: zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, poważne krwawienia, jakiegokolwiek krwawienia, poważne zdarzenia niepożądane, ostry zespół wieńcowy, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych), nie zidentyfikowano statystycznie istotnych różnic między analizowanymi lekami.

W przypadku **porównania pośredniego dabigatranu i rywaroksabanu** za pośrednictwem antagonistów witaminy K, jako komparatora na użytek porównania pośredniego wykazano, iż dabigatran był istotnie statystycznie lepszy od rywaroksabanu pod względem takich punktów końcowych oceny bezpieczeństwa jak: częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych (w zakresie skuteczności: nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, objawowa zakrzepica żył głębokich, objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem oraz w zakresie bezpieczeństwa: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, poważne krwawienia, poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych) nie zidentyfikowano statystycznie istotnych różnic między analizowanymi lekami.

W przypadku porównania **pośredniego dabigatranu i heparyn drobnocząsteczkowych** za pośrednictwem antagonistów witaminy K, jako komparatora na użytek porównania pośredniego, wykazano, że w grupie dabigatranu istotnie statystycznie częściej występują krwawienia z jakiegokolwiek przyczyny. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych (w zakresie skuteczności: nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, objawowa zakrzepica żył głębokich, objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem oraz w zakresie bezpieczeństwa: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, poważne krwawienia) nie zidentyfikowano statystycznie istotnych różnic między analizowanymi lekami.

Na podstawie analizy badań dotyczących **profilaktyki wtórnej ŻChZZ**, w przypadku porównania bezpośredniego **dabigatranu z antagonistami witaminy K** stwierdzono wyższe bezpieczeństwo dabigatranu pod względem takich punktów końcowych, jak: częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych krwawień, częstość występowania krwawienia z jakiegokolwiek przyczyny, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych. W przypadku częstości występowania poważnych krwawień uzyskano wynik na korzyść dabigatranu będący na granicy istotności statystycznej. Pod względem pozostałych punktów końcowych (w zakresie skuteczności: nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, objawowa zakrzepica żył głębokich, objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem oraz w zakresie bezpieczeństwa: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, poważne krwawienia, ostry zespół wieńcowy, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych) nie zidentyfikowano statystycznie istotnych różnic między analizowanymi lekami.

W przypadku **porównania bezpośredniego dabigatranu z placebo**, dabigatran był istotnie statystycznie lepszy pod względem takich punktów końcowych jak: częstość występowania nawrotu ŻChZZ, częstość występowania ZZG, częstość występowania objawowej ZP niezakończonych zgonem oraz częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Jednakże w grupie otrzymujących dabigatran częściej niż w grupie placebo raportowano poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia oraz krwawienia z jakiegokolwiek powodu. W przypadku analizy pozostałych punktów końcowych (w zakresie

bezpieczeństwa: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, poważne krwawienia, poważne zdarzenia niepożądane, ostry zespół wieńcowy), nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między dabigatranem a placebo.

W przypadku **porównania pośredniego dabigatranu i rywaroksabanu** za pośrednictwem placebo jako komparatora na użytek porównania pośredniego stwierdzono, iż dabigatran i rywaroksaban nie wykazują istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla wszystkich analizowanych punktów końcowych (w zakresie skuteczności: nawrót żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, objawowa zakrzepica żył głębokich, objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem oraz w zakresie bezpieczeństwa: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, poważne krwawienia, poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia).

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie dabigatranu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu oraz w profilaktyce wtórnej żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w porównaniu z obecnie refundowanymi lekami w tych wskazaniach tj. rywaroksabanem, antagonistami witaminy K oraz heparynami drobnocząsteczkowymi.

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja

W skład pojęcia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) wchodzi zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna, która występuje najczęściej jako jej następstwo.¹

Zakrzepica żył głębokich (ZŻG) to powstanie zakrzepu w układzie żył głębokich (pod powięzią głęboką kończyny), najczęściej kończyn dolnych. Tradycyjnie określenie ZŻG obejmuje także zakrzepicę w żyłach przeszywających oraz żyłach biodrowych.²

Zatorowość płucna (ZP) polega na zamknięciu lub zwężeniu tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy*.²

1.1.2 Etiologia i patogenez

Do powstania zakrzepu w żyłę prowadzą czynniki tworzące tzw. triadę Virchowa:²

- zwolnienie przepływu krwi (np. wskutek unieruchomienia kończyny lub ucisku żył);
- przewaga czynników prozakrzepowych nad inhibitorami krzepnięcia i czynnikami fibrynolitycznymi (trombofilie wrodzone i nabyte);
- uszkodzenie ściany naczyniowej (np. w wyniku urazu lub mikrourazów podczas operacji kończyny dolnej).²

Zwykle potrzebne są co najmniej 2 wyżej wymienione czynniki, żeby doszło do rozwinięcia się zakrzepicy.²

Czynniki ryzyka rozwinięcia się żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej obejmują następujące cechy osobnicze i stany kliniczne:²

- wiek > 40 lat (ryzyko wzrasta z wiekiem);
- otyłość (BMI > 30 kg/m²);
- przebyta ŻChZZ;
- urazy (szczególnie wielonarządowe lub złamania miednicy, bliższego odcinka kości udowej i innych kości długich kończyn dolnych);
- niedowład kończyn dolnych, długotrwałe unieruchomienie;
- udar mózgu;

* W przypadku ŻChZZ materiałem jest skrzeplina z żył głębokich.

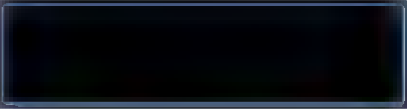
- nowotwory złośliwe (ryzyko ŻChZZ zwiększa się wraz z zaawansowaniem nowotworu);
- ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym;
- trombofilia wrodzona lub nabyta;
- sepsa;
- obłożna choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc);
- niewydolność serca III i IV klasy wg NYHA (New York Heart Assotiation);
- niewydolność oddechowa;
- choroby autoimmunologiczne (m.in. choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie wielomięśniowe lub skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, guzkowe zapalenie tętnic, reumatoidalne zapalenie stawów, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, pierwotna małopłytkowość immunologiczna);
- zespół nerczycowy;
- zespoły mieloproliferacyjne;
- nocna napadowa hemoglobinuria;
- ucisk na naczynia żyłne (np. guz, krwiak, malformacja tętnicza);
- ciąża i połóg;
- długotrwały lot samolotem (> 6-8 godzin);
- żyłaki kończyn dolnych u osób > 60. r.ż.;
- ostre zakażenia.²

Interwencje diagnostyczne, lecznicze i profilaktyczne związane ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ:²

- duże zabiegi operacyjne, w szczególności w obrębie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej;
- obecność cewnika w dużych żyłach;
- leczenie przeciwnowotworowe – chemioterapia, leczenie hormonalne i stosowanie inhibitorów angiogenezy;
- stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej lub selektywnych modulatorów receptora estrogenowego;
- stosowanie leków stymulujących erytropoezę.²

Część czynników ryzyka ma charakter przemijający (np. operacja, uraz, czasowe unieruchomienie w opatrunku gipsowym), inne natomiast są trwałe (np. wrodzone trombofilie). Ocenia się, że około 60% przypadków zakrzepicy żyłnej niezakończonych zgonem wiąże się z przemijającymi czynnikami ryzyka, które można wyeliminować. ŻŻG niezwiązaną z przemijającymi czynnikami określa się mianem samoistnej.²

Zakrzepy powstające w żyłach są utworzone głównie z fibryny i erytrocytów (tzw. zakrzep czerwony). W układzie żylnym kończyn dolnych zakrzepy są inicjowane najczęściej w zatokach żylnych mięśnia płaszczkowatego i kieszonkach zastawek żyły



podkolanowej. W warunkach patologicznych zakrzepy mogą się powiększać aż do zamknięcia światła naczynia i dalej w kierunku żyły o zachowanym przepływie. Rozpuszczanie zakrzepu zachodzi dzięki własnej aktywności fibrynolitycznej silniejszej niż aktywność czynników prozakrzepowych.²

Jeśli zakrzep powoduje znaczne utrudnienie odpływu krwi z kończyny, wzrasta ciśnienie wewnątrznaczyniowe i rozwija się niewydolność żylna.²

1.1.3 Obraz kliniczny

Zakrzepica żył głębokich w około 2/3 przypadków nie powoduje istotnego utrudnienia odpływu krwi z kończyny i przebiega bez objawów lub ze skąpyimi objawami. Objawowa zakrzepica to w 60-90% przypadków zakrzepica proksymalna.²

Obraz kliniczny objawowej zakrzepicy żył głębokich bywa bardzo zróżnicowany (choroba może być mylona z przewlekłą niewydolnością żylną, zespołem pozakrzepowym, różą lub inną infekcją, obrzękiem limfatycznym, urazem, krwiakiem, niewydolnością krążeniową, zmianami zwyrodnieniowymi i torbielą Bakera).¹

Najczęściej obserwuje się:¹

- bolesność miejscową,
- tkliwość uciskową wzdłuż przebiegu żył głębokich,
- obrzęk podudzia lub całej kończyny, często ze zwiększonym jej uciepleniem,
- skóra może być zaczerwieniona, błyszcząca.¹

Objaw Homansa (ból łydki przy grzbietowym zgięciu stopy), objaw Peyera (bolesność przyśrodkowej krawędzi stopy), objaw Mozesa (zwiększone napięcie tkanek pod powięzią goleni) mogą być charakterystyczne dla zakrzepicy żył głębokich, ale nie mają wartości rozstrzygającej.¹

1.1.4 Epidemiologia

Poniżej przedstawiono dane dotyczące zapadalności na ŻChZZ oraz rozpowszechnienia tej choroby, a także próbę oszacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku.

1.1.4.1 Ogólne dane dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na chorobę zakrzepowo-zatorową

Ustalenie rzeczywistej zapadalności na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową jest trudne ze względu na często bezobjawowy przebieg choroby oraz konieczność specjalistycznej diagnostyki w celu ustalenia właściwego rozpoznania.³ Na podstawie wyników badania VITAE, można jednak przyjąć iż w krajach UE roczna zapadalność na objawową

zakrzepicę żył głębokich wynosi 15-16 przypadków na 10 000 osób (w tym 57,0% przypadków wymaga hospitalizacji), natomiast na objawową zatorowość płucną wynosi 9-10 przypadków na 10 000 osób (w tym 70,8% przypadków wymaga hospitalizacji).⁴ Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku ≥ 65 lat niż wśród osób w wieku 45-55 lat. Około 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku > 60 lat. Zapadalność na ZŻG zależy od indywidualnego zagrożenia zakrzepowego (patrz czynniki ryzyka w rozdziale 1.1.2 Etiologia i patogeneza). Szczególną grupę ryzyka stanowią chorzy hospitalizowani, z których około połowa jest obciążona zwiększonym ryzykiem ŻChZZ, zarówno na oddziałach chirurgicznych (około 65% chorych), jak i internistycznych (około 42% chorych). Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych jest rzadką chorobą (4-10% przypadków zakrzepicy).²

Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku około 57 000 osób zapada na ZŻG, a około 36 000 na ZP.² Według danych JGP opublikowanych przez NFZ liczba hospitalizacji z powodu ZŻG w 2013 roku wyniosła 6 918 (grupa E55)⁵ oraz 13 260 z powodu ZP (grupa D16).⁶

1.1.4.2 Szacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku

Niniejsza analiza dotyczy leczenia oraz prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Przyjmując dane z rocznika demograficznego Głównego Urzędu Statystycznego z 2013⁷ roku określające liczbę dorosłych mieszkańców Polski na 31 426 700 oraz rozpowszechnienie ZŻG rzędu 15-16 przypadków na 10 000 osób, a także rozpowszechnienie ZP rzędu 9-10 przypadków na 10 000 osób, można oszacować, że w populacji polskiej zapadalność na:

- ZŻG wynosi około 47 140 – 50 283 osób;
- ZP wynosi około 28 284 – 31 427 osób.

1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

W przypadku podejrzenia zakrzepicy żył głębokich konieczna jest szybka diagnostyka oraz ewentualne szybkie wdrożenie leczenia przeciwkrzepliwego z powodu ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej. Dokładnie zebrany wywiad oraz badanie przedmiotowe są bardzo istotne, jednak zazwyczaj okazują się niewystarczające (określa się, że odsetek prawidłowych rozpoznań na tej podstawie wynosi ok. 25%).¹

Podstawą rozpoznania jest połączenie oceny klinicznego prawdopodobieństwa zakrzepicy, np. za pomocą skali Wellsa (por. tabela 1 i 2) z oznaczeniem stężenia dimeru D lub CUS. W przypadku, gdy rozpoznanie za pomocą USG budzi wątpliwości, badanie należy powtórzyć.²

Tabela 1. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZŻG w skali Wellsa.⁸

Cecha kliniczna	Liczba punktów
nowotwór złośliwy (leczone lub rozpoznany w ciągu ostatnich 6 mies.)	1
porażenie, niedowład lub niedawne unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym	1
niedawne unieruchomienie w łóżku przez >3 dni lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni	1
bolesność miejscowa w przebiegu żył głębokich kończyny dolnej ^a	1
obrzęk całej kończyny dolnej ^a	1
obwód goleni większy o >3 cm w porównaniu z bezobjawową kończyną (pomiar 10 cm poniżej guzowatości piszczeli) ^a	1
obrzęk ciastowaty (większy na objawowej kończynie) ^a	1
widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego (nieżyłakowe) ^a	1
inne rozpoznanie równie lub bardziej prawdopodobne niż ZŻG	-2
Interpretacja	Suma punktów
prawdopodobieństwo kliniczne	
małe	≤0
pośrednie	1-2
duże	≥3
na podstawie: Wells P.S. i wsp., Lancet, 1997; 350: 1795-1798	
^a Jeśli występują objawy ze strony obu kończyn dolnych, należy oceniać tę kończynę, w której objawy są bardziej nasilone.	

Tabela 2. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZP w skali Wellsa.⁸

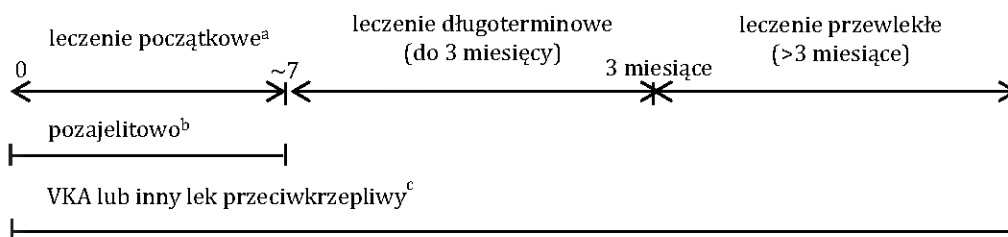
Zmienna	Liczba punktów
czynniki predysponujące	
przebyta ZŻG lub ZP	1,5
niedawno przebyty zabieg chirurgiczny lub unieruchomienie	1,5
nowotwór złośliwy	1
objawy podmiotowe	
krwioplucie	1
objawy przedmiotowe	
częstotliwość rytmu serca >100/min	1,5
objawy ZŻG	3
ocena kliniczna	
inne rozpoznanie mniej prawdopodobne niż ZP	3

Interpretacja	Suma punktów
prawdopodobieństwo kliniczne (3 poziomy)	
małe	0–1
pośrednie	2–6
duże	≥7
prawdopodobieństwo kliniczne (2 poziomy)	
ZP mało prawdopodobna	0–4
ZP prawdopodobna	>4
na podstawie: Wells P.S. i wsp., Thromb. Haemost., 2000; 83: 416–420	
ZP – zatorowość płucna; ZŻG – zakrzepica żył głębokich	

1.1.6 Leczenie

Ogólne zasady leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) przedstawiono na rysunku 1.

Rysunek 1. Leczenie przeciwkrzepliwe.²

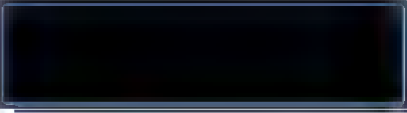


^a ≥5 dni leczenia pozajelitowego, które odstawia się gdy stosowany jest VKA i INR >2 przez ≥2 dni (jeśli od początku stosowany jest rywaroksaban nie prowadzi się leczenia pozajelitowego)

^b HDCz, HNF lub fondaparynuks

^c HDCz, rywaroksaban

Podjęcie początkowego leczenia uzależnione jest od faktu, czy u chorego występuje duże/pośrednie prawdopodobieństwo świeżej ŻChZZ (ZŻG lub ZP), czy też jest ono małe. W pierwszym przypadku niezwłocznie podejmuje się leczenie lekami przeciwkrzepliwymi, natomiast w drugim zaleca się poczekanie na wyniki badań diagnostycznych. Niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego jest zalecane również w sytuacji, gdy chory niezależnie od prawdopodobieństwa występowania choroby nie ma szans na uzyskanie wyników badań w ciągu 24 godzin.

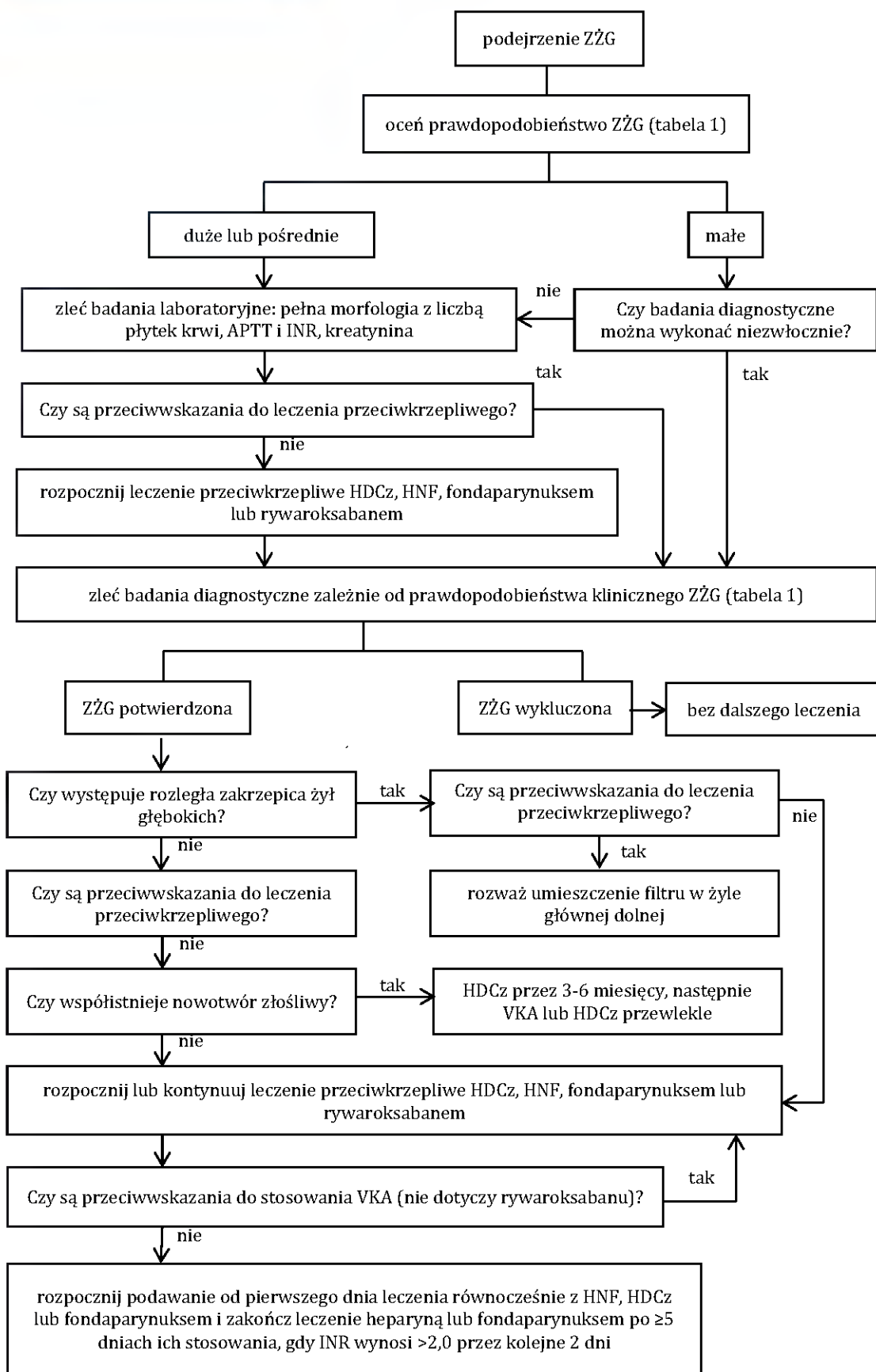
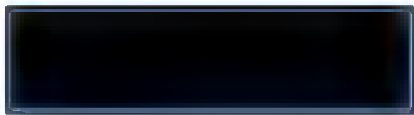


Opcje lecznicze i schemat leczenia przeciwkrzepliowego w przypadku ZŻG i ZP są do siebie podobne. Pojawiające się rozbieżności wynikają z różnic między chorymi z ZP i ZŻG:

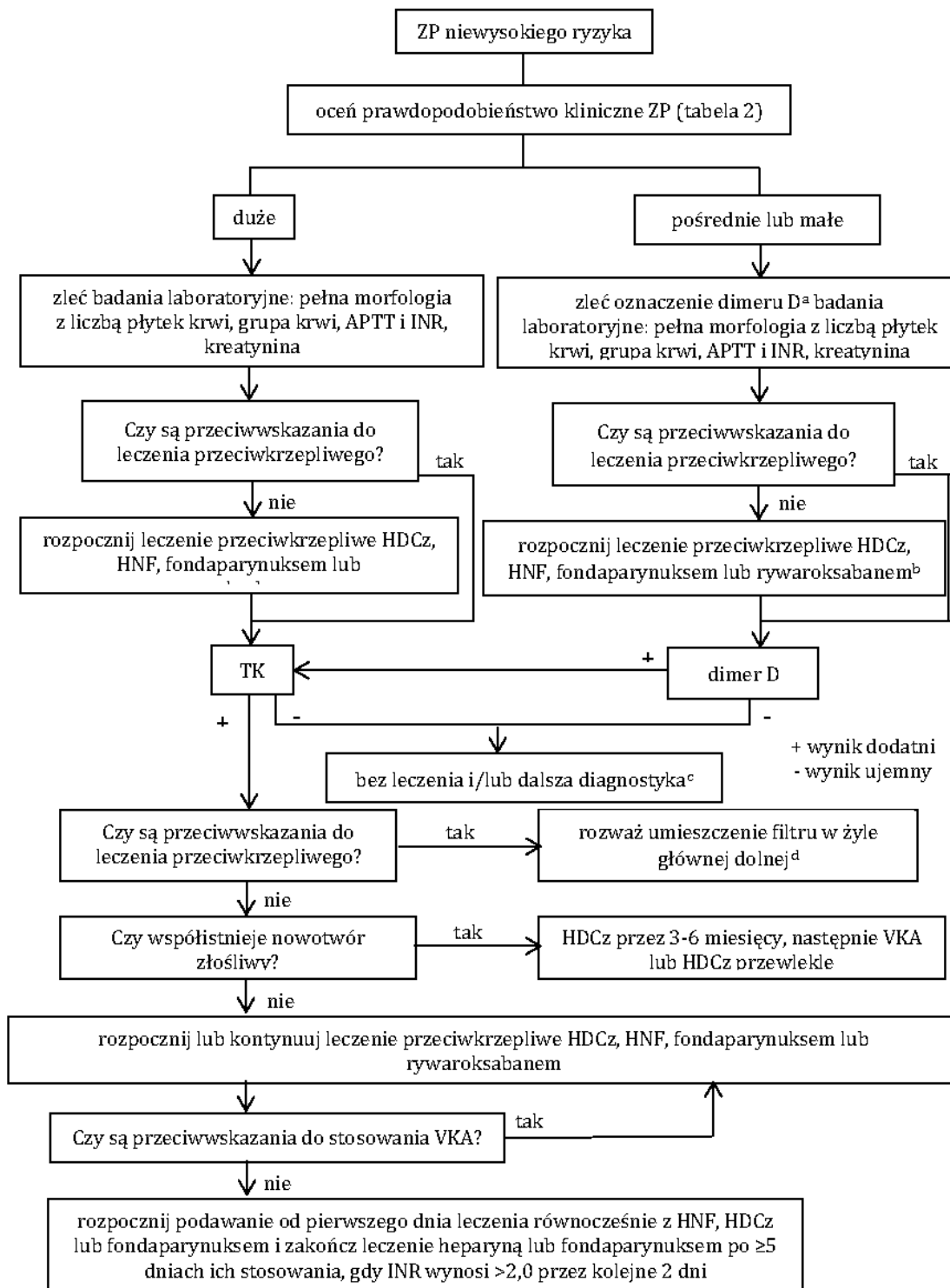
- ryzyko wczesnego zgonu (w ciągu miesiąca) od epizodu ŻChZZ (pierwszego lub nawrotu) jest większe u chorych z ZP, co może uzasadnić w niektórych przypadkach bardziej agresywne początkowe leczenie ZP (np. leczenie trombolityczne, umieszczenie filtru w żyłę głównej, bardziej intensywne leczenie przeciwkrzepliwe) niż ZŻG;
- ryzyko nawrotu ŻChZZ w postaci ZP po ZP jest 3-krotnie większe niż po ZŻG, co może uzasadnić bardziej agresywne początkowe leczenie ZP lub przedłużone leczenie ZP.

Algorytmy leczenia w przypadku ZŻG oraz ZP niewysokiego ryzyka przedstawiono na rysunkach 2-3.

Rysunek 2. Algorytm leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) kończyn dolnych.^{2,8}



Rysunek 3. Algorytm leczenia zatorowości płucnej (ZP) niewysokiego ryzyka.^{2,8}



^aPrzydatność oznaczenia dimeru D u chorych hospitalizowanych jest ograniczona. W tej populacji chorych wykonanie w pierwszej kolejności TK może być uzasadnione także przy małym lub pośrednim prawdopodobieństwie ZP. Tak samo postępuje się u chorych z umiarkowanym prawdopodobieństwem ZP, jeśli badanie dimeru D o dużej czułości nie jest dostępne.

^bW przypadku małego prawdopodobieństwa ZP, leczenie przeciwkrzepliwie rozpocznij po uzyskaniu wyników badań (jeśli dostępne w ciągu 24h).

^cDalsza diagnostyka w przypadku ujemnego wyniku TK jednorzędowej niezależnie od prawdopodobieństwa klinicznego, a w przypadku ujemnego wyniku TK wielorzędowej – w razie dużego prawdopodobieństwa klinicznego.

^dDotyczy zwłaszcza chorych obciążonych dużym ryzykiem nawrotu ŻChZZ.



1.1.7 Wytyczne kliniczne

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w chorobie zakrzepowo-zatorowej:

- National Institute for Health and Care Excellence z 2012 roku;
- American College of Chest Physicians z 2012 roku;
- American Heart Association z 2011 roku;
- Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z 2012 roku;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network z 2010 roku.

Szczegółowe zapisy poszczególnych wytycznych przedstawiono w rozdziałach poniżej.

1.1.7.1 National Institute for Health and Care Excellence (2012)

Chorzy z potwierdzoną proksymalną ZŻG i ZP powinni być leczeni HDCz lub fundaparynuksiem, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, przeciwwskazania oraz koszty leków, z następującymi wyjątkami:

- w przypadku osób z ciężką niewydolnością nerek oraz zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) zalecane jest leczenie HNF z dostosowaniem dawki leku na podstawie testu anty-Xa;
- w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia należy rozważyć terapię HNF;
- w przypadku chorych z niestabilną hemodynamicznie zatorowością płucną zalecane jest leczenie HNF i rozważenie terapii trombolitycznej.

Terapię HDCz, fundaparynuksiem lub HNF należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe i kontynuować przez 5 dni lub do osiągnięcia $INR \geq 2$ przez co najmniej 24 godziny.

- U chorych z aktywnym nowotworem i ZP lub proksymalną ZŻG rekomenduje się terapię HDCz, która powinna być kontynuowana przez 6 miesięcy. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści dalszego leczenia.
- VKA należy podać w ciągu 24 godzin od postawienia diagnozy i kontynuować leczenie przez 3 miesiące. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści przedłużenia terapii.
- Terapię VKA powyżej 3 miesięcy rekomenduje się u pacjentów z samoistną ZP, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu ŻChZZ i ryzyko wystąpienia krwawienia.
- Należy rozważyć wydłużenie terapii VKA powyżej 3 miesięcy u pacjentów z samoistną proksymalną ZŻG w przypadku, gdy istnieje wysokie ryzyko nawrotu ŻChZZ i nie ma dodatkowego ryzyka poważnych krwawień.

Należy rozważyć podanie leków trombolitycznych za pomocą cewnika bezpośrednio do żyły (tzw. tromboliza miejscowa przez cewnik) u chorych z objawową zakrzepicą żył udowych lub biodrowych, którzy mają:

- objawy trwające krócej niż 14 dni,
- dobry stan funkcjonalny,
- przewidywaną długość życia ≥ 1 rok,
- niskie ryzyko krwawienia.

U chorych z ZP i niestabilnością hemodynamiczną należy rozważyć układową terapię trombolityczną.

Opcją terapeutyczną, która powinna być rozważona w terapii zatorowości płucnej jest rywaroksaban. Rywaroksaban (Xarelto) jest rekomendowany 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 żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. 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.

1.1.7.2 American College of Chest Physicians (2012)

W lutym 2012 roku zostały opublikowane zaktualizowane wytyczne z 9. Konferencji Leczenia Przeciwzakrzepowego i Trombolitycznego American College of Chest Physicians.

Podstawowy schemat leczenia ŻChZZ (ZŻG lub ZP) zalecany przez ACCP obejmujący stosowanie leków przeciwkrzepliwych i wytyczne dotyczące właśnie tego rodzaju terapii przedstawiono w tabeli 3. W sytuacji jednak, gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego, tj. zwłaszcza u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, z wysokim ryzykiem krwawienia, należy podjąć leczenie trombolityczne. Leczenie przeciwkrzepliwe może zostać wznowione dopiero wtedy, gdy ryzyko krwawienia ulegnie zmniejszeniu.

W przypadku, gdy również tromboliza jest przeciwwskazana, kolejny krok w leczeniu stanowi zastosowanie metod inwazyjnych, tj. otwartej chirurgicznej trombektomii żylnych lub umieszczenie filtru w żyłę główną.

Tabela 3. Wytyczne kliniczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Lekarzy Klatki Piersiowej (ACCP).⁹

Leczenie początkowe

ZŻG	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych ze świeżą ZŻG kończyn dolnych leczonych VKA zalecane jest rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo (HDCz s.c., fondaparynuks, HNF (<i>i.v.</i> i s.c.)). • U chorych, u których występuje duże prawdopodobieństwo świeżej ZŻG, sugeruje się rozpoczęcie leczenia przeciwzakrzepowego w trakcie czekania na wyniki badań diagnostycznych. • U chorych, u których występuje pośrednie prawdopodobieństwo świeżej ZŻG, sugeruje się rozpoczęcie leczenia przeciwzakrzepowego zamiast braku leczenia, jeśli przewidywane jest opóźnienie uzyskania wyników badań diagnostycznych powyżej 4h. • U chorych, u których występuje niskie prawdopodobieństwo świeżej ZŻG, sugeruje się brak leczenia przeciwzakrzepowego, pod warunkiem, że wyniki badań diagnostycznych uzyskane będą w ciągu 24h. • U chorych ze świeżą izolowaną dystalną ZŻG kończyny dolnej bez bardzo nasilonych objawów lub czynników ryzyka narastania zakrzepu sugeruje się przeprowadzenie w ciągu 2 tygodni serii badań USG żył głębokich, zamiast leczenia przeciwkrzepliwego. • U chorych ze świeżą izolowaną dystalną ZŻG kończyny dolnej z bardzo nasilonymi objawami lub czynnikami ryzyka narastania zakrzepu sugeruje się leczenie przeciwkrzepliwe, zamiast przeprowadzenia serii badań USG żył głębokich. • U chorych ze świeżą izolowaną dystalną ZŻG kończyn dolnych otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwe zaleca się takie samo postępowanie, jak u chorych ze świeżą proksymalną ZŻG. • U chorych ze świeżą izolowaną dystalną ZŻG kończyn dolnych, u których powtarza się badanie USG, zaleca się niestosowanie leczenia przeciwkrzepliwego, jeśli zakrzep nie narasta. Leczenie przeciwkrzepliwe sugerowane jest, jeśli zakrzep narasta, ale ograniczony jest do żył dystalnych. Leczenie przeciwkrzepliwe jest zalecane, jeśli skrzeplina narasta do żył proksymalnych. • U chorych ze świeżą ZŻG kończyny dolnej zaleca się rozpoczęcie podawania VKA (tj. w tym samym dniu, w którym rozpoczęto pozajelitowe leczenia przeciwkrzepliwe) zamiast opóźniania oraz kontynuację leczenia przeciwkrzepliwego przez co najmniej 5 dni do momentu, aż wskaźnik INR utrzyma się na poziomie $\geq 2,0$ przez co najmniej dobę. • U chorych ze świeżą ZŻG kończyny dolnej sugeruje się stosowanie raczej HDCz s.c. lub fondaparynuksu niż HNF (<i>i.v.</i> i s.c.). • W leczeniu ambulatoryjnym u chorych ze świeżą ZŻG kończyn dolnych leczonych HDCz sugeruje się dawkowanie raczej raz dziennie niż dwa razy dziennie. • U chorych ze świeżą ZŻG kończyn dolnych, u których warunki domowe są odpowiednie, zaleca się rozpoczynanie leczenia w domu, a nie w szpitalu.
ZP	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych ze świeżą ZP zalecane jest rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo (HDCz s.c., fondaparynuks, HNF <i>i.v.</i> i s.c.). • U chorych, u których występuje duże prawdopodobieństwo świeżej ZP, sugeruje się rozpoczęcie leczenia przeciwzakrzepowego zamiast braku leczenia, w trakcie czekania na wyniki badań diagnostycznych. • U chorych, u których występuje pośrednie prawdopodobieństwo świeżej ZP, sugeruje się rozpoczęcie leczenia przeciwzakrzepowego, jeśli przewidywane jest opóźnienie uzyskania wyników badań diagnostycznych powyżej 4h. • U chorych, u których występuje niskie prawdopodobieństwo świeżej ZP, sugeruje się brak leczenia przeciwzakrzepowego pod warunkiem, że wyniki badań diagnostycznych uzyskane będą w ciągu 24h. • U chorych ze świeżą ZP, zaleca się rozpoczęcie podawania VKA (tj. w tym samym dniu,

w którym rozpoczęto pozajelitowe leczenia przeciwkrzepliwe) zamiast opóźniania oraz kontynuację leczenia przeciwkrzepliwego przez co najmniej 5 dni do momentu, aż wskaźnik INR utrzyma się na poziomie $\geq 2,0$ przez co najmniej dobę.

- U chorych ze świeżą ZP sugeruje się stosowanie raczej HDCz s.c. lub fondaparynuksu, niż HNF (*i.v.* i s.c.).
- W leczeniu ambulatoryjnym u chorych ze świeżą ZP leczonych HDCz sugeruje się dawkowanie raczej raz dziennie niż dwa razy dziennie.

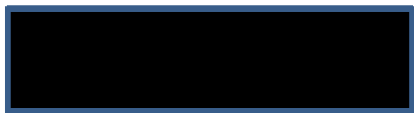
Leczenie długoterminowe

ZŻG

- U chorych ze świeżą ŻChZZ otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwe zaleca się długoterminowe leczenie (do 3 mies.; punkt niżej) po około tygodniu od jego rozpoczęcia.
- U chorych z proksymalną ZŻG kończyny dolnej wywołaną przejściowym czynnikiem ryzyka niezwiązanym z zabiegiem operacyjnym zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe przez 3 miesiące zamiast: a) leczenia przeciwkrzepliwego przez krótszy czas; b) leczenia przeciwkrzepliwego przez dłuższy ograniczony czas (np. 6, 12 mies.); c) przewlekłego (>3 mies.) leczenia przeciwkrzepliwego, jeśli u chorego występuje duże ryzyko krwawienia. Sugeruje się leczenie przeciwkrzepliwe przez 3 miesiące zamiast przewlekłego (>3 mies.) leczenia przeciwkrzepliwego, jeśli u chorego występuje małe lub umiarkowane ryzyko krwawienia.
- U chorych z izolowaną dystalną ZŻG kończyny dolnej wywołaną zabiegiem operacyjnym lub innym przejściowym czynnikiem ryzyka sugeruje się leczenie przeciwkrzepliwe przez 3 miesiące zamiast leczenia przez krótszy czas oraz zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe przez 3 miesiące zamiast leczenia przez dłuższy ograniczony czas (np. 6 lub 12 mies.) lub przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego (niezależnie od ryzyka krwawienia).
- U chorych z samoistną ZŻG kończyny dolnej (izolowaną dystalną lub proksymalną) zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe przez co najmniej 3 miesiące. Po zakończeniu 3-miesięcznego leczenia u chorych z samoistną ZŻG kończyny dolnej należy rozważyć bilans korzyści i ryzyka stosowania przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego.
- U chorych z pierwszym epizodem ŻChZZ będącym samoistną proksymalną ZŻG kończyny dolnej, u których występuje małe lub umiarkowane ryzyko krwawienia sugeruje się przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe zamiast leczenia przeciwkrzepliwego przez okres 3 miesięcy.
- U chorych z pierwszym epizodem ŻChZZ będącym samoistną proksymalną ZŻG kończyny dolnej, u których występuje duże ryzyko krwawienia, zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe przez okres 3 miesięcy zamiast przewlekłego (>3 mies.) leczenia przeciwkrzepliwego.
- U chorych z drugim epizodem samoistnej ŻChZZ zaleca się przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe zamiast leczenia przeciwkrzepliwego przez okres 3 miesięcy u chorych z małym ryzykiem krwawienia oraz sugeruje się przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe u chorych z umiarkowanym ryzykiem krwawienia.
- U chorych z drugim epizodem samoistnej ŻChZZ z dużym ryzykiem krwawienia sugeruje się leczenie przeciwkrzepliwe przez okres 3 miesięcy zamiast przewlekłego (>3 mies.) leczenia przeciwkrzepliwego.
- U chorych z ZŻG kończyny dolnej i z czynnym nowotworem złośliwym z ryzykiem krwawienia innym niż duże zaleca się przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe zamiast leczenia przeciwkrzepliwego przez okres 3 miesięcy. W przypadku chorych z dużym ryzykiem krwawienia sugeruje się przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe.

U wszystkich chorych otrzymujących przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe należy okresowo ocenić konieczność kontynuowania leczenia (np. raz w roku).

- U chorych z ZŻG kończyny dolnej otrzymujących VKA zaleca się utrzymywanie wartości INR w zakresie terapeutycznym INR 2,0–3,0 (docelowy INR 2,5) zamiast mniejszego (INR



	<p><2,0) lub większego (INR 3,0–5,0), niezależnie od czasu trwania leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none">• U chorych z ZZG kończyny dolnej bez nowotworu złośliwego sugeruje się leczenie długoterminowe (do 3 mies.) VKA zamiast HDCz, a u chorych nieleczonych VKA sugeruje się długoterminowe (do 3 mies.) leczenie HDCz zamiast rywaroksabanu lub dabigatranu.• U chorych z ZZG kończyny dolnej z nowotworem złośliwym sugeruje się leczenie długoterminowe (do 3 mies.) HDCz zamiast VKA, a u chorych nieleczonych HDCz sugeruje się długoterminowe (do 3 mies.) leczenie VKA zamiast rywaroksabanu lub dabigatranu.• U chorych z ZZG kończyny dolnej, którzy wybierają przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe, sugeruje się leczenie tym samym lekiem przeciwkrzepliwym, który stosowano w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.• U chorych z przypadkowo wykrytą bezobjawową ZZG kończyn dolnych sugeruje się takie samo leczenie początkowe i długoterminowe, jak u chorych z objawami ZZG.
ZP	<ul style="list-style-type: none">• U chorych z ZP wywołaną przejściowym czynnikiem ryzyka niezwiązanym z zabiegiem operacyjnym zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe przez 3 miesiące zamiast: a) leczenia przeciwkrzepliwego przez krótszy czas; b) leczenia przeciwkrzepliwego przez dłuższy ograniczony czas (np. 6, 12 mies.); c) przewlekłego (>3 mies.) leczenia przeciwkrzepliwego, jeśli u chorego występuje duże ryzyko krwawienia. Sugeruje się leczenie przeciwkrzepliwe przez 3 miesiące zamiast przewlekłego (>3 mies.) leczenia przeciwkrzepliwego, jeśli u chorego występuje małe lub umiarkowane ryzyko krwawienia.• U chorych z samoistną ZP zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe przez co najmniej 3 miesiące zamiast krótszego. Po zakończeniu 3-miesięcznego leczenia, u chorych z samoistną ZP należy rozważyć bilans korzyści i ryzyka stosowania przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego.• U chorych z pierwszym epizodem ŻChZZ będącym samoistną ZP, u których występuje małe lub umiarkowane ryzyko krwawienia sugeruje się przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe zamiast leczenia przeciwkrzepliwego przez okres 3 miesięcy.• U chorych z pierwszym epizodem ŻChZZ będącym samoistną proksymalną ZP kończyny dolnej, u których występuje duże ryzyko krwawienia, zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe przez okres 3 miesięcy, zamiast przewlekłego (>3 mies.) leczenia przeciwkrzepliwego.• U chorych z drugim epizodem samoistnej ŻChZZ zaleca się przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe zamiast leczenia przeciwkrzepliwego przez okres 3 miesięcy, u chorych z małym oraz umiarkowanym ryzykiem krwawienia oraz sugeruje się przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe.• U chorych z drugim epizodem samoistnej ŻChZZ z dużym ryzykiem krwawienia sugeruje się leczenie przeciwkrzepliwe przez okres 3 miesięcy zamiast przewlekłego (>3 mies.) leczenia przeciwkrzepliwego.• U chorych z ZP i z czynnym nowotworem złośliwym z ryzykiem krwawienia innym niż duże, zaleca się przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe zamiast leczenia przeciwkrzepliwego przez okres 3 miesięcy. W przypadku chorych z dużym ryzykiem krwawienia sugeruje się przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe.• U chorych z ZP otrzymujących VKA zaleca się utrzymywanie wartości INR w zakresie terapeutycznym INR 2,0–3,0 (docelowy INR 2,5) zamiast mniejszego (INR <2,0) lub większego (INR 3,0–5,0), niezależnie od czasu trwania leczenia.• U chorych z ZP bez nowotworu złośliwego sugeruje się leczenie długoterminowe (do 3 mies.) VKA zamiast HDCz, a u chorych nieleczonych VKA sugeruje się długoterminowe (do 3 mies.) leczenie HDCz zamiast rywaroksabanu lub dabigatranu.• U chorych z ZP z nowotworem złośliwym sugeruje się leczenie długoterminowe (do 3 mies.) HDCz zamiast VKA, a u chorych nieleczonych HDCz sugeruje się długoterminowe (do 3 mies.) leczenie VKA zamiast rywaroksabanu lub dabigatranu.• U chorych z ZP, którzy wybierają przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe,

sugeruje się leczenie tym samym lekiem przeciwkrzepliwym, który stosowano w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

- U chorych z przypadkowo wykrytą bezobjawową ZP sugeruje się takie samo leczenie początkowe i długoterminowe jak u chorych z objawami ZP.

1.1.7.3 American Heart Association (2011)

W marcu 2011 roku ukazały się wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA), dotyczące postępowania w zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich, które podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wytyczne amerykańskiego towarzystwa kardiologicznego (AHA).¹⁰

Zakrzepica żył głębokich (ZŻG)	
Leczenie początkowe	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku podejrzenia lub diagnozy potwierdzającej małopłytkowość indukowaną heparyną, chorzy z ZŻG powinni otrzymywać leczenie przeciwkrzepliwie pozajelitowo (HDCz s.c., fondaparynuks, HNF <i>i.v.</i> i s.c.). • W przypadku podejrzenia lub diagnozy potwierdzającej małopłytkowość indukowaną heparyną, chorzy z ZŻG powinni otrzymywać bezpośrednie inhibitory trombiny.
Leczenie długoterminowe	<ul style="list-style-type: none"> • U dorosłych chorych z ZŻG przyjmujących doustnie warfarynę w ramach długoterminowego leczenia przeciwkrzepliwego zaleca się równoległe rozpoczęcie podawania leków stosowanych w leczeniu początkowym (leczenie pozajelitowe) przez co najmniej 5 dni do momentu, aż wskaźnik INR utrzyma się na poziomie ≥ 2 przez co najmniej 24h, a następnie będzie się utrzymywał w zakresie terapeutycznym (2,0; 3,0). • U chorych z pierwszym epizodem ZŻG spowodowanym odwracalnym czynnikiem ryzyka wywołującym ZŻG zaleca się przerwanie leczenia przeciwkrzepliwego po 3 miesiącach. • U chorych z nawrotem lub samoistną ZŻG zaleca się stosowanie przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego przez co najmniej 6 miesięcy, w trakcie którego okresowo należy wykonać bilans korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego. • U chorych z nowotworem i ZŻG zaleca się stosowanie monoterapii HDCz przez okres co najmniej 3 do 6 miesięcy lub do czasu, w którym nowotwór jeszcze występuje lub poddawany jest leczeniu (np. chemioterapia). • U dzieci z ZŻG stosowanie monoterapii HDCz może okazać się zasadne.
Zatorowość płucna (ZP) – leczenie początkowe	
	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jest rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo (HDCz s.c., fondaparynuks, HNF <i>i.v.</i> i s.c.) u chorych z potwierdzoną ZP oraz brakiem przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego. • Zalecane jest rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego w trakcie czekania na wyniki badań diagnostycznych u pacjentów z umiarkowanym/dużym prawdopodobieństwem ZP oraz brakiem przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego.

1.1.7.4 Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowozatorowej (2012)

Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ powstały w oparciu o wytyczne prezentowane na 9. Konferencji Leczenia Przeciwzakrzepowego i Trombolitycznego ACCP. Wszystkie sugestie przedstawione w tabeli 3 obowiązują również w polskich realiach.

U chorych z potwierdzoną ŻŻG lub ZP zalecono niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliowego przy zastosowaniu jednej z poniższych opcji terapeutycznych:

- heparyna drobnocząsteczkowa (HDCz) *s.c.*
- heparyna niefrakcjonowana (HNF):
 - w ciągłym wlewie *i.v.*;
 - podskórnie z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliowego lub w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliowego;
- fondaparynuks *s.c.*;
- rywaroksaban *p.o.* (nie jest rekomendowany w przypadku ZP*).

Czas trwania leczenia ŻChZZ uzależniony jest od sytuacji klinicznej – patrz tabela 5 (wskazania wymienione w wytycznych w rozpoznaniu rozpatrywanym we wniosku).

Tabela 5. Czas trwania leczenia ŻChZZ w zależności od sytuacji klinicznej.⁸

Czas trwania leczenia ŻChZZ w zależności od sytuacji klinicznej
Leczenie długoterminowe (3 miesiące)
Samoistna ŻŻG kończyny dolnej lub samoistna ZP
Samoistna ŻŻG kończyny górnej obejmująca żyłę pachową lub żyły bardziej proksymalne
ŻŻG kończyny górnej związana z cewnikiem w żyłę centralnej, który został usunięty u chorych bez nowotworu złośliwego lub z nowotworem złośliwym
ŻŻG kończyny górnej niezwiązana z cewnikiem w żyłę centralnej lub z nowotworem złośliwym
Pierwszy epizod ŻChZZ będący samoistną izolowaną dystalną ŻŻG kończyny dolnej
Pierwszy epizod ŻChZZ będący samoistną proksymalną ŻŻG kończyny dolnej lub samoistną ZP u chorych obciążonych dużym ryzykiem krwawienia
Drugi epizod samoistnej ŻChZZ u chorych obciążonych dużym ryzykiem krwawienia
Leczenie przewlekłe (>3 miesiące)
ŻŻG kończyny dolnej lub ZP i czynny nowotwór złośliwy
ŻŻG kończyny górnej związana z cewnikiem w żyłę centralnej, który nie został usunięty (leczenie przeciwkrzepliowe należy stosować dopóty, dopóki cewnik pozostaje w żyłę centralnej)

* W 2012 roku rywaroksaban nie był jeszcze zarejestrowany do leczenia ZP.

Pierwszy epizod ŻChZZ będący samoistną proksymalną ZŻG kończyny dolnej lub samoistną ZP u chorych obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem krwawienia

Drugi epizod samoistnej ŻChZZ u chorych obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem krwawienia

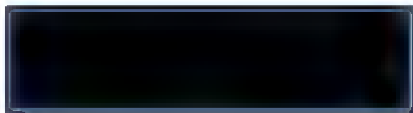
Zalecany schemat leczenia, w którym uwzględniono sytuację kliniczną pacjenta, przedstawia się tak samo, jak ten prezentowany w rozdziale 1.1.6 (patrz rysunek 2-3).

1.1.7.5 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010)

Wytyczne publikowane przez organizację Scottish Intercollegiate Guidelines Network oparte są zawsze na najbardziej aktualnych materiałach dowodowych. Najbardziej aktualne wytyczne pochodzą z 2010 roku – patrz tabela 6.

Tabela 6. Szkołkie wytyczne międzyuczelniane.¹¹

Leczenie początkowe	
ZP	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, u których istnieje podejrzenie ZP powinni przyjmować dawkę terapeutyczną heparyny lub fondaparynuksu do momentu aż diagnoza uznana zostanie za bardzo mało prawdopodobną. • Zaleca się równoległe rozpoczęcie stosowania antagonistów witaminy K. Leczenie heparyną lub fondaparynuksiem powinno być kontynuowane do momentu utrzymywania wskaźnika INR ≥ 2 przez co najmniej 5 dni. • U chorych z ZP umiarkowanego ryzyka zaleca się tylko leczenie przeciwkrzepliwe bez ogólnoustrojowego leczenia trombolitycznego. • U chorych z filtrem umieszczonym w żyłę głównej dolnej z powodu przeciwwskazania do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego, zaleca się wznowienie leczenia przeciwkrzepliwego w momencie gdy ryzyko krwawienia ulegnie zmniejszeniu.
ZŻG	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, u których istnieje podejrzenie ZŻG powinni przyjmować dawkę terapeutyczną heparyny lub fondaparynuksu do momentu, aż diagnoza uznana zostanie za bardzo mało prawdopodobną. • Zaleca się równoległe rozpoczęcie stosowania antagonistów witaminy K. Leczenie heparyną lub fondaparynuksiem powinno być kontynuowane do momentu utrzymywania się wskaźnika INR ≥ 2 przez co najmniej 5 dni. • Podawanie HNF <i>i.v.</i> może być odpowiednią alternatywą w niektórych przypadkach, np. gdy: a) rozważane jest leczenie trombolityczne, b) pacjent jest w bezpośrednim okresie pooperacyjnym lub c) istnieje szczególne ryzyko krwawienia. • Chorym z ŻChZZ i nowotworem należy zaproponować leczenie przewlekłe (od 3 do 6 mies.) HDCz, zamiast VKA. Po zakończeniu leczenia należy wykonać bilans korzyści i ryzyka stosowania przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego.
Leczenie długoterminowe (ZŻG i ZP)	
Wybór leków przeciwkrzepliwych	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych z pierwszym epizodem ZP lub ZŻG zaleca się rozpoczęcie podawania VKA. • Stosowanie HDCz stanowi alternatywę i może być rozważane w momencie gdy leczenie VKA jest problematyczne, np. dzieje się tak z powodu słabej zgodności/nieregularnego stopnia intensywności leczenia VKA.



	<ul style="list-style-type: none">• U chorych z ŻChZZ i nowotworem należy rozważyć HDCz zamiast warfaryny.• Po zaprzestaniu leczenia VKA nie jest zalecane stosowanie statyn ani aspiryny dla zapobiegania nawrotom ŻChZZ.
Stopień intensywności leczenia	<ul style="list-style-type: none">• U chorych po pierwszym epizodzie ZP lub ZŻG zalecana wartość wskaźnika INR=2,5.• Wyższa wartość wskaźnika INR (3,5) może być rozważana, gdy w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego zanotowano nawroty ŻChZZ, mimo utrzymywania poziomu wskaźnika INR=2,5.
Czas trwania leczenia	<ul style="list-style-type: none">• U chorych po pierwszym epizodzie ZP lub ZŻG, leczenie VKA powinno być kontynuowane co najmniej przez okres 3 miesiące (leczenie długoterminowe).• Oznaczenie stężenia dimeru D po upływie jednego miesiąca od przerwania leczenia VKA oraz po wystąpieniu pierwszego epizodu samoistnej ŻChZZ można uznać za identyfikację pacjentów, u których spodziewana jest korzyść ze wznowienia leczenia VKA i kontynuacji leczenia w dłuższej perspektywie czasu.

1.1.7.6 Podsumowanie

Zidentyfikowano 5 aktualnych (2010-2012) wytycznych dotyczących leczenia i profilaktyki wtórnej ŻChZZ: 2 amerykańskich, 1 szkockie, 1 brytyjskie i 1 polskie. Aktualne wytyczne zalecają w leczeniu choroby zakrzepowo-zatorowej stosowanie następujących preparatów:

- heparyny drobnocząsteczkowej,
- antagonistów witaminy K,
- rywaroksabanu,
- fondaparynuksu,
- heparyny niefrakcjonowanej.

Wszystkie wytyczne w dość jednorodny sposób zalecają w przypadku leczenia świeżej ŻChZZ (niezależnie od diagnozy ZP lub ZŻG) zastosowanie leczenia pozajelitowego, tj. HDCz, HNF lub fondaparynuksu. Dodatkowo, polskie wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania na tym etapie rywaroksabanu, leku z grupy nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych, do której należy także dabigatran. Zalecenie dotyczy wyłącznie ZŻG, gdyż w ZP rywaroksaban był w momencie opublikowania wytycznych niezarejestrowany.

W dalszym, długoterminowym leczeniu (definiowanym przez wytyczne kliniczne jako leczenie do 3 miesięcy) zalecane są najczęściej VKA. Inne zalecane leki to heparyny, fondaparynuks i rywaroksaban. Wytyczne szkockie, jako lek z wyboru wskazują VKA, zalecają natomiast HDCz, gdy stosowanie VKA jest z jakiegoś powodu problematyczne. W wytycznych American College of Chest Physicians sugeruje się, aby u chorych bez nowotworu prowadzić leczenie długoterminowe VKA zamiast HDCz, natomiast

u chorych nieleczonych VKA sugeruje się długoterminowe leczenie HDCz zamiast rywaroksabanem i dabigatranem.

Należy przy tym zauważyć, że najnowsze wytyczne pochodzą z 2012 roku. Gdy dostępne wytyczne były przygotowywane, badania dotyczące bezpieczeństwa leku po wprowadzeniu do obrotu nie były jeszcze dostępne. Biorąc pod uwagę niedostatek dostępnych danych oraz fakt, że nowe dane szybko się pojawiają, zalecenia przeważają na korzyść terapii LMWH i VKA niż na korzyść dabigatranu i rywaroksabanu, lub w ogóle nie podejmują tematyki nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych. Brak jest także danych na temat tego, czy któryś spośród nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych jest bardziej preferowany. Brytyjski NICE wskazuje, że opcją terapeutyczną, która powinna być rozważona jest rywaroksaban, który jest rekomendowany w leczeniu zatorowości płucnej oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

1.1.8 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono natomiast dwie rekomendacje w innych wskazaniach: prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynników ryzyka oraz prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dla leku Pradaxa (dabigatran).

Wskazanie	Data wydania	Rekomendacja	Uzasadnienie
Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego	22.12.2008	Pozytywna warunkowa (na okres roku)	Dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo dabigatranu nie różnią się od efektywności heparyn. Zaletą tego leku jest podawanie go doustnie, co jest wygodniejsze i może poprawić stosowanie się pacjentów do zaleceń. Brak wiarygodnej analizy efektywności kosztów wskazuje na potrzebę ponownej oceny tej technologii, a stosowanie leku przez 1 rok powinno dostarczyć danych dotyczących rzeczywistej praktyki w Polsce.
Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów	27.02.2012	Negatywna	Decyzja wynika z możliwych ciężkich działań niepożądanych leku. Rada wyraża zaniepokojenie informacjami

z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynników ryzyka		o zwiększeniu liczby ciężkich krwawień i zgonów w Stanach Zjednoczonych i Nowej Zelandii w krótkim okresie po dopuszczeniu leku do obrotu w tym wskazaniu.
---	--	--

Tabela 8. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dla komparatorów we wskazaniu leczenie oraz profilaktyka wtórna żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Lek	Data wydania	Rekomendacja	Uzasadnienie
Xarelto (rywaroksaban)	27.02.2012	Negatywna	1. lek nie jest bardziej skuteczny niż dotychczas stosowane w wyżej wymienionych stanach, 2. jest mało przebadany, 3. jest bardzo drogi.
Xarelto (rywaroksaban)	05.08.2013	Pozytywna warunkowa (w zawężonej populacji* i przy obniżeniu ceny)	Na podstawie dostępnych dowodów naukowych można wnioskować o skuteczności rywaroksabanu. Leczenie rywaroksabanem jest nie mniej skuteczne niż leczenie enoksaparyną z antagonistą witaminy K (VKA), pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ. Pod względem bezpieczeństwa terapii przyjmowanie rywaroksabanu wiąże się ze statystycznie mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia w porównaniu z terapią standardową. Natomiast nie stwierdzono różnic w ryzyku zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyku innych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z leczeniem enoksaparyną z VKA. Dodatkowo metodyka badania nie jest całkowicie przejrzysta. Przy podobnej skuteczności w przedmiotowym wskazaniu, nieuzasadniony jest znacznie wyższy koszt terapii rywaroksabanem (Xarelto) niż enoksaparyny + VKA. Jednakże lek nie wymaga kontroli laboratoryjnej i stanowi wygodną alternatywę dla chorych dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K.

* Brak rekomendacji we wskazaniu: „Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ŻŻG i ZP u dorosłych”. Zasadne objęcie refundacją u chorych z zatorowością płucną (ZP) oraz w profilaktyce nawrotowej ŻŻG i ZP u dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, przy 30% odpłatności, w ramach grupy limitowej zawierającej heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.

W celu odnalezienia rekomendacji dla dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- Zorginstituut Nederland (ZIN) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA.

Poszukiwano wyłącznie rekomendacji dotyczących dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu, czyli leczeniu lub prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Rekomendacje NICE oraz SMC są w trakcie przygotowywania. Spodziewany termin wydania rekomendacji NICE to październik 2014. Nie odnaleziono innych rekomendacji agencji HTA dotyczących zastosowania dabigatranu w leczeniu lub prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Pradaxa®.¹²

1.2.1 Pradaxa®

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	dabigatran
Opatentowana nazwa handlowa	Pradaxa
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	antytrombityk, bezpośredni inhibitor trombiny, (B01 AE 07)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Niemcy
Data dopuszczenia do obrotu w UE	18 marca 2008

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda zawiera 110 mg lub 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

Wskazania do stosowania

Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. NVAf - non-valvular atrial fibrillation), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny (ang. TIA - transient ischemic attack); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca \geq II kl. (wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)

Zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa jest 300 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę, po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym

pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni. Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie starannej oceny stosunku korzyści z leczenia i ryzyka krwawienia. Decyzja o krótkim czasie trwania terapii (przynajmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZZG lub ZP.

Dla następujących grup pacjentów zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa jest dawka 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę:

- Pacjenci w wieku 80 lat lub starsi
- Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil

Dla następujących grup pacjentów dobową dawkę produktu Pradaxa 300 mg lub 220 mg należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień:

- Pacjenci w wieku 75–80 lat
- Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek
- Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym
- Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień

W prewencji ZZG/ZP dobową dawkę produktu Pradaxa wynoszącą 220 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę zaleca się w oparciu o analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Dawka ta nie została przebadana w warunkach klinicznych.

Mechanizm działania

Eteksylan dabigatranu jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym substancja ta szybko się wchłania i ulega przemianie do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.

Zahamowanie trombiny (proteazy serynowej) zapobiega powstawaniu zakrzepu ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.



1.3 Komparatory

Niniejszy rozdział prezentuje komparatory dla dabigatranu uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru.

1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Niniejsza analiza dotyczy zastosowania dabigatranu w leczeniu i profilaktyce wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

1.3.1.1 Leczenie

Aktualne wytyczne zalecają w leczeniu choroby zakrzepowo-zatorowej stosowanie następujących preparatów, które mogą stanowić potencjalne komparatory dla dabigatranu:

- heparyny drobnocząsteczkowej,
- antagonistów witaminy K,
- rywaroksabanu,
- fondaparynuksu,
- heparyny niefrakcjonowanej.

W analizie zrezygnowano z porównania z fondaparynuksiem, ponieważ w chwili obecnej nie jest on refundowany w przedmiotowym wskazaniu. Uwzględniona nie zostanie również heparyna niefrakcjonowana z uwagi na to, iż w większości przypadków podawana ona jest w ciągłym wlewie dożylnym, przez co nie nadaje się do stosowania w leczeniu ambulatoryjnym. Podanie podskórne, mimo tego iż jest dostępnym schematem terapii, to ze względu na znacznie mniejszą biodostępność jest rzadko praktykowane w leczeniu objawowym.¹³ Heparyna niefrakcjonowana preferowana jest w subpopulacji chorych z upośledzoną czynnością nerek, jednak z racji tego, że grupa ta

nie stanowi populacji docelowej w niniejszej analizie, nie jest to powód przemawiający za włączeniem jej do komparatorów.

Spośród wymienionych w wytycznych leków komparatorami dla dabigatranu będą:

- heparyny drobnocząsteczkowe (dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna),
- antagoniści witaminy K (warfaryna i acenokumarol),
- rywaroksaban.

Komparatory te są preparatami z wyboru w warunkach polskiej opieki zdrowotnej i są refundowane w leczeniu aktywnej ŻChZZ przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

W zaleceniach dotyczących leczenia ŻChZZ nie wyróżniono żadnej z heparyn drobnocząsteczkowych, co wskazuje na ich porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo.^{8,9} Zasadnym więc jest traktowanie dalteparyny, enoksaparyny oraz nadroparyny jako jednego komparatora, który będzie uwzględniany w analizie pod nazwą *heparyny drobnocząsteczkowe*. Analogiczne założenie przyjęto również w przypadku antagonistów witaminy K – warfaryny i acenokumarolu.^{8,9}

1.3.1.2 Profilaktyka wtórna

Wtórna profilaktykę należy wdrożyć u każdego pacjenta po przebytej ŻZG i u każdego chorego po przebytej ZP. U chorych, którzy wybierają przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe, będące podstawową formą profilaktyki wtórnej, sugerowane jest leczenie tym samym lekiem przeciwkrzepliwym, który stosowano w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.⁹ Z tego względu, w profilaktyce wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej wybrano te same komparatory, co w leczeniu objawowym:

- heparyny drobnocząsteczkowe (dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna),
- antagoniści witaminy K (warfaryna i acenokumarol),
- rywaroksaban.

Komparatory te są preparatami z wyboru w warunkach polskiej opieki zdrowotnej, refundowanymi w profilaktyce wtórnej ŻChZZ przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Znaczna częstość krwawień istotnie zmniejsza korzyść z długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego ŻChZZ. Z tego względu, w celu rozważenia bilansu korzyści i ryzyka stosowania przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego, dodatkowym komparatorem w profilaktyce wtórnej ŻChZZ będzie placebo.^{8,9}

1.3.3 Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K

W Polsce refundowane są dwa preparaty z grupy antagonistów witaminy K: warfaryna i acenokumarol.

Określenie sposobu i poziomu finansowania

Rywaroksaban jest refundowany w ramach grupy limitowej 21.0 (Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K). W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania poszczególnych preparatów.

Tabela 9. Sposób i poziom finansowania antagonistów witaminy K.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Acenocoumarolum	Acenocoumarol WZF, tabl., 4 mg	60 tabl.	5909990055715	11,86	11,86	ryczałt
Warfarinum	Warfin, tabl., 3 mg	100 tabl. (stoik)	5909990622368	17,4	9,88	ryczałt
Warfarinum	Warfin, tabl., 5 mg	100 tabl. (stoik)	5909990622382	27,52	16,47	ryczałt

1.3.3.1 Warfaryna

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Warfin®.¹⁴

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Warfarinum natricum
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki przeciwzakrzepowe, Antagoniści witaminy K. (B01 AA 03)
Preparaty zarejestrowane w Polsce	Warfin 3 mg , Warfin 5 mg
Preparaty refundowane w Polsce	Warfin 3 mg , Warfin 5 mg

Postać farmaceutyczna

Tabletka.

3 mg tabletki: jedna tabletka zawiera 3 mg warfaryny sodowej (Warfarinum natricum).

5 mg tabletki: jedna tabletka zawiera 5 mg warfaryny sodowej (Warfarinum natricum).

Wskazania do stosowania

- Leczenie i zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.
- Wtórne zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego i zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) po zawale mięśnia sercowego.

- Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca.

Dawkowanie i sposób podawania

Docelowy zakres wartości INR (znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny [ang. *International Normalized Ratio*]) podczas doustnego leczenia przeciwzakrzepowego:

- Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po protezowaniu zastawek serca: INR 2,5 - 3,5.
- Inne wskazania: INR 2,0 - 3,0.

Dorośli:

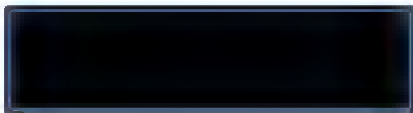
U pacjentów z prawidłową masą ciała i samoistną wartością INR poniżej 1,2 dawkowanie wynosi 10 mg warfaryny przez trzy kolejne dni. Podawanie produktu leczniczego kontynuuje się zgodnie z tabelą poniżej, zależnie od wartości oznaczenia INR wykonanego w czwartym dniu leczenia.

W leczeniu ambulatoryjnym, u pacjentów z wrodzonym niedoborem białka C lub białka S, zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg warfaryny (*) przez trzy kolejne dni.

Podawanie produktu leczniczego kontynuuje się zgodnie z poniższą tabelą, w zależności od wyniku oznaczenia INR wykonanego w czwartym dniu leczenia.

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów drobnej budowy, pacjentów z samoistnym wskaźnikiem INR powyżej 1,2 lub u pacjentów z zaburzeniem bądź otrzymujących leki wpływające na skuteczność leczenia, zalecaną dawką początkową jest 5 mg warfaryny (*) przez dwa kolejne dni. Podawanie produktu leczniczego kontynuuje się zgodnie z poniższą tabelą, w oparciu o wynik oznaczenia INR wykonanego w trzecim dniu leczenia.

Dzień	INR	Dawka warfaryny, mg/dobę
1.	-	10 (5*)
2.	-	10 (5*)
3.	< 2,0 2,0 do 2,4 2,5 do 2,9 3,0 do 3,4 3,5 do 4,0 > 4,0	10 (5*) 5 3 2,5 1,5 przerwa jedna doba
4.-6.	< 1,4 1,4 do 1,9 2,0 do 2,4 2,5 do 2,9	10 7,5 5 4,5



	3,0 do 3,9 4,0 do 4,5 > 4,5	3 przerwa jedna doba, następnie 1,5 przerwa dwie doby, następnie 1,5
7.-	1,1 do 1,4 1,5 do 1,9 2,0 do 3,0 3,1 do 4,5 > 4,5	<u>Tygodniowa dawka warfaryny</u> zwiększyć o 20% zwiększyć o 10% utrzymać dawkę zmniejszyć o 10% opuszczać dawki do czasu INR < 4,5, następnie kontynuować z dawką zmniejszoną o 20%

Oznaczenia INR wykonuje się codziennie do chwili uzyskania stabilnej wartości docelowej, zwykle wymaga to 5 do 6 dni od chwili rozpoczęcia podawania. Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi oznaczeniami INR ulegają wówczas cotygodniowemu wydłużeniu, docelowo osiągając 4-tygodniowe odstępy. Jeśli w wartościach wskaźnika INR występują duże wahania lub gdy u pacjenta występuje choroba wątroby lub zaburzenia wpływające na wchłanianie witaminy K, odstępy pomiędzy kolejnymi pomiarami muszą być krótsze aniżeli 4 tygodnie. Dołączenie nowych leków lub odstawienie dotychczas stosowanych wymaga częstszej kontroli wskaźnika INR. W terapii długotrwałej, korekty wykonuje się w zakresie tygodniowej dawki warfaryny, zgodnie z tabelą przedstawioną powyżej. Jeśli dawka wymaga korekty, następne oznaczenie INR należy wykonać po 1 lub 2 tygodniach od czasu wprowadzenia zmiany. Po tym okresie odstępy pomiędzy pomiarami mogą być ponownie wydłużone do zamierzonych 4-tygodniowych.

Osoby w podeszłym wieku:

Osoby w podeszłym wieku wymagają mniejszych dawek niż młodszy pacjenci (dorośli). Farmakokinetyka warfaryny nie ulega zmianom wraz z wiekiem. Konieczność zmniejszenia dawki wynika ze zmian farmakodynamicznych.

Zaburzenie czynności nerek:

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek mogą, w zależności od współistniejących chorób, wymagać mniejszych lub większych dawek warfaryny.

Zaburzenie czynności wątroby:

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą wymagać mniejszych dawek warfaryny. Zaburzenie czynności wątroby może nasilać działanie warfaryny poprzez hamowanie syntezy czynników krzepnięcia oraz zmniejszenie metabolizmu warfaryny.

Mechanizm działania

Warfin® zawiera sól sodową warfaryny, będącą syntetyczną pochodną kumaryny o działaniu przeciwzakrzepowym. Sól sodowa warfaryny jest łatwo rozpuszczalna i różni się od innych leków tej grupy tym, że może być podawana doustnie oraz pozajelitowo.

Warfaryna wywiera działanie przeciwzakrzepowe poprzez kompetycyjne blokowanie (reduktaza epoksydu witaminy K i reduktaza witaminy K) redukcji witaminy K oraz jej 2,3 epoksydu do witaminy KH₂. Witamina KH₂ jest konieczna, aby niektóre, zależne od witaminy K białka koagulacyjne (czynniki zespołu protrombiny: VII, IX i X) mogły ulec karboksylacji przez kwas gamma-glutaminowy i uzyskać aktywność koagulacyjną. Białko C i jego kofaktor białko S, naturalnie występujące inhibitory krzepnięcia zależne od witaminy K, również podlegają takiemu wpływowi. Poprzez hamowanie konwersji witaminy K preparat Warfin powoduje wytwarzanie w wątrobie oraz wydalanie częściowo karboksylowanego i dekarboksylowanego białka krzepnięcia. Okres półtrwania czynników krzepnięcia waha się od 4 do 7 godzin dla czynnika VII oraz do 50 godzin dla czynnika II. Oznacza to, że układ uzyskuje nową równowagę po kilku dniach. Skuteczne zapobieganie zakrzepicy uzyskuje się zwykle po upływie pięciu dni leczenia, a efekt terapeutyczny ustępuje w ciągu 4-5 dni po zakończeniu leczenia. Działanie przeciwzakrzepowe warfaryny może zostać zrównoważone przez mniejszą dawkę witaminy K, natomiast większe dawki mogą prowadzić do trwającej ponad tydzień oporności na warfarynę. Na działanie warfaryny mogą wpływać czynniki farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne, takie jak wchłanianie czy klirens metaboliczny, tj. taka sama dawka może dawać różne efekty u różnych ludzi. W indywidualnych przypadkach może wystąpić oporność wymagająca podawania dawek 5-10 razy większych od zwykłych dawek, natomiast dość znaczny odsetek pacjentów wymaga jedynie bardzo niskich dawek. Możliwy związek między zmiennością genetyczną w CYP2C9 i VKORC1, wrażliwością i odpornością warfaryny powinien zostać wzięty pod uwagę.

1.3.3.2 Acenokumarol

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Acenocumarol WZF®.¹⁵

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Acenocoumarol
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwzakrzepowe, antagoniści witaminy K (B01 AA 07)
Preparaty zarejestrowane w Polsce	Acenocumarol WZF, Pabi-Acenocoumarol, Sintrom
Preparaty refundowane w Polsce	Acenocumarol WZF 4mg

Postać farmaceutyczna



Tabletka

Jedna tabletka zawiera 4 mg Acenocoumarolum (acenokumarolu)

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.

Wskazania do stosowania

Acenokumarol jest wskazany w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczeniu.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie początkowe

Schemat dawkowania produktu leczniczego Acenocumarol WZF musi być ustalany indywidualnie. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia czas protrombinowy PT/INR mieści się w zakresie normy, to zaleca się następujący schemat dawkowania:

Dla osób z prawidłową masą ciała: od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę pierwszego dnia leczenia, bez przyjmowania dawki nasycającej.

Leczenie można rozpocząć od podania dawki nasycającej - zazwyczaj 6 mg/dobę w pierwszym dniu i 4 mg/dobę w drugim dniu podawania produktu.

Jeśli czas protrombinowy PT/INR, oznaczony przed rozpoczęciem leczenia, jest nieprawidłowy, leczenie należy wprowadzać ostrożnie.

Pacjenci w podeszłym wieku, z chorobami wątroby lub ciężką niewydolnością serca i przekrwieniem wątroby oraz pacjenci niedożywieni mogą wymagać zmniejszenia dawek w czasie terapii (dawki początkowej jak i dawek podtrzymujących). Przed rozpoczęciem leczenia i do czasu ustabilizowania się parametrów układu krzepnięcia w optymalnym zakresie terapeutycznym, należy codziennie oznaczać czas protrombinowy PT/INR. Później odstępy czasu pomiędzy kolejnymi badaniami można przedłużać, zależnie od stabilności kolejnych pomiarów PT/INR. Zaleca się, aby próbki krwi do badań laboratoryjnych były zawsze pobierane o tej samej porze dnia.

W leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zaleca się włączenie leczenia doustnego antagonistami witaminy K równocześnie z heparynami lub fondaparynuksem. Leczenie heparynami lub fondaparynuksem powinno się kontynuować przynajmniej przez 5 dni, do czasu uzyskania wyników INR ≥ 2 przez 2 kolejne dni.

Lekarz powinien ocenić czy pacjent jest w stanie podzielić tabletkę Acenocumarol WZF 4 mg na cztery równe części.

Leczenie podtrzymujące i testy krzepnięcia

Wielkość dawki podtrzymującej jest różna u poszczególnych pacjentów i musi być ustalana indywidualnie na podstawie wyników regularnie przeprowadzanych badań

PT/INR. Odpowiednie ustalenie indywidualnej dawki podtrzymującej jest możliwe do osiągnięcia tylko poprzez staranne monitorowanie wartości PT/INR, prowadzone w regularnych odstępach czasu – przynajmniej jeden raz w miesiącu, tak aby dawkowanie acenokumarolu pozostawało w zakresie terapeutycznym.

W zależności od pożądanej intensywności antykoagulacji, a także od indywidualnego pacjenta, jego choroby i wskazania klinicznego dawka podtrzymująca mieści się zazwyczaj w przedziale pomiędzy 1 mg a 8 mg na dobę.

Optymalne działanie przeciwzakrzepowe lub zakres terapeutyczny, do osiągnięcia którego się dąży, zwykle mieści się dla współczynnika INR pomiędzy wartościami 2,0 a 3,5, w zależności od obrazu klinicznego lub wskazania. W przypadku profilaktyki i leczenia zakrzepicy żyłnej (włączając zatory płucne) zalecany zakres INR wynosi 2,0-3,0. Jedynie indywidualne przypadki wymagają ustalenia INR na poziomie 4,5.

Zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Acenocumarol WZF może się odbyć bez potrzeby stopniowego zmniejszania dawki. Stwierdzono jednak, że w krańcowo rzadkich przypadkach, u niektórych pacjentów obciążonych dużym ryzykiem (np. po zawale mięśnia sercowego), może wystąpić „nadkrzepliwość z odbicia”. U takich pacjentów przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego powinno być przeprowadzone stopniowo.

Mechanizm działania

Acenokumarol należy do doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy antagonistów witaminy K, pochodnych kumaryny. Witamina K₁ jest niezbędna do γ -karboksylacji cząsteczek kwasu glutaminowego, które są zlokalizowane w pobliżu terminalnych części czynników krzepnięcia krwi II (protrombiny), VII, IX i X, jak i białka C i jego kofaktora białka S. Po podaniu acenokumarolu zostaje zaburzona reakcja γ -karboksylacji tych białek przez witaminę K i w osoczu krążą ich nieaktywne postacie.

W zależności od wielkości dawki początkowej, acenokumarol powoduje przedłużenie czasu tromboplastynowego w ciągu 36-72 godzin. Po odstawieniu leku, czas tromboplastynowy osiąga prawidłowe wartości po kilku dniach. Pełna skuteczność działania leku występuje po 3-5 dniach leczenia, gdyż przez pewien czas krążą jeszcze w osoczu wcześniej wytworzone aktywne czynniki zespołu protrombiny.

1.3.4 Rywaroksaban

Określenie sposobu i poziomu finansowania

Rywaroksaban jest refundowany w ramach grupy limitowej 22.0 (Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych). W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania poszczególnych preparatów.

Tabela 10. Sposób i poziom finansowania preparatów rywaroksabanu.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Xarelto, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	5909990910601	148,74	110,55	30%
Xarelto, tabl. powł., 15 mg	42 szt.	5909990910663	425,76	331,65	30%
Xarelto, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	5909990910700	150,4	147,4	30%

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xarelto®.¹⁶

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Rivaroxabanum
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Inne leki przeciwzakrzepowe (B01 AX 06)
Preparaty zarejestrowane w Polsce	Xarelto 10mg, Xarelto 15mg, Xarelto 20mg
Preparaty refundowane w Polsce	Xarelto 10mg, Xarelto 15mg, Xarelto 20mg

Postać farmaceutyczna

tabletki powlekane

15 mg tabletki: każda tabletki powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

20 mg tabletki: każda tabletki powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

Wskazania do stosowania

dawka leku 15 i 20 mg

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwieny w wywiadzie.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka początkowego leczenia ostrej ZŻG lub ZP to 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę do kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP, jak wskazano poniżej.

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
Dzień 22 i następne	20 mg raz na dobę	20 mg

Czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia. Krótki okres leczenia (co

najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), dłuższy okres leczenia na stałych czynnikach ryzyka lub idiopatycznych ZZG lub ZP.

W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem dwa razy na dobę (dzień 1-21) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć dawkę leku w celu zapewnienia przyjęcia maksymalnej dawki produktu Xarelto na dobę. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne zalecone dawkowanie.

W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem jeden raz na dobę (dzień 22 i następne) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Xarelto i następnego dnia kontynuować zalecane dawkowanie raz na dobę.

Mechanizm działania

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wykazano, żeby wpływał na płytki krwi.

1.3.5 Heparyny drobnocząsteczkowe

Określenie sposobu i poziomu finansowania

Heparyny drobnocząsteczkowe są refundowane w ramach grupy limitowej 22.0 (Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych). W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania poszczególnych preparatów.

Tabela 11. Sposób i poziom finansowania preparatów heparyn drobnocząsteczkowych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990776412	55,84	52,64	ryczałt
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990776511	109,85	105,29	ryczałt
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml	10 amp.a 1 ml	5909990776610	201,13	201,13	ryczałt
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/4 ml	10 amp.a 4 ml	5909990776719	201,13	201,13	ryczałt
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.a 0,3 ml	5909990949410	160,4	157,93	ryczałt
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990949519	133,48	131,61	ryczałt
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990949618	160,4	157,93	ryczałt
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717	180,69	180,69	ryczałt
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990958818	100,34	100,34	ryczałt
Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990048328	59,61	52,64	ryczałt
Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990048427	114,47	105,29	ryczałt
Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990774821	157,93	157,93	ryczałt
Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990774920	297,09	263,22	ryczałt
Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990775026	201,12	201,12	ryczałt
Enoxaparinum natrium	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990891429	326,3	315,86	ryczałt
Enoxaparinum natrium	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990891528	384,52	384,52	ryczałt
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.a 0,3 ml	5909990075621	59,61	52,64	ryczałt
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990075720	121,88	105,29	ryczałt

Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej – analiza efektywności klinicznej

Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990075829	184,98	175,48	ryczałt
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990716821	78,43	70,19	ryczałt
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990716920	149,23	140,38	ryczałt
Nadroparinum calcicum	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990836932	210,31	210,31	ryczałt
Nadroparinum calcicum	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990837038	294,98	280,76	ryczałt
Nadroparinum calcicum	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990837137	342,94	342,94	ryczałt

1.3.5.1 Dalteparyna

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Fragmin®.¹⁷

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Dalteparinum natriicum
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Heparyna i pochodne (B01 AB 04)
Preparaty zarejestrowane w Polsce	Fragmin
Preparaty refundowane w Polsce	Fragmin

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań

Wskazania do stosowania

- Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich.
- Niestabilna choroba wieńcowa (np. dławica piersiowa spoczynkowa, zawał mięśnia sercowego bez załamka Q).
- Przewlekłe leczenie objawowej żylnych choroby zkrzepowo-zatorowej (proksymalna zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w celu zmniejszenia nawrotów choroby zkrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi.
- Zapobieganie krzepnięciu krwi w krążeniu pozautrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek.
- Profilaktyka przeciwzakrzepowa związana z zabiegami chirurgicznymi.
- Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych unieruchomionych z przyczyn medycznych: z zastoinową niewydolnością serca w III lub IV klasie NYHA lub ostrą niewydolnością oddechową, z ostrym zakażeniem, z ostrą chorobą reumatyczną lub ostrą chorobą zapalną jelit, i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żył głębokich np. wiek powyżej 75 lat, otyłość, choroba nowotworowa, zakrzepica żył głębokich w wywiadzie.

Dawkowanie i sposób podawania

Dalteparyna może być podawana podskórnie w jednej lub dwóch dawkach na dobę. W trakcie terapii preparatem dalteparyny można rozpocząć równoczesne podawanie antagonistów witaminy K. Dalteparynę podaje się do czasu, kiedy stężenie czynników kompleksu protrombiny (czynniki: II, VII, IX, X) zmniejszą się do stężenia terapeutycznego. Następuje to zazwyczaj po około 5 dniach skojarzonego leczenia. Możliwe jest leczenie ambulatoryjne z zastosowaniem takich samych dawek, jak stosowane w szpitalu.

Podawanie raz na dobę

Dawka 200 j.m./ kg mc. Podskórnie jeden raz na dobę. Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego nie jest konieczne. Nie należy stosować pojedynczej dawki dobowej większej niż 18 000 j.m.

Dawkowanie z ampułko-strzykawki jednorazowego użytku można ustalić na podstawie poniższej tabeli.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich	
Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego FRAGMIN do podania raz na dobę
46-56	10 000 j.m.
57-68	12 500 j.m.
69-82	15 000 j.m.
83 i więcej	18 000 j.m.

Podawanie dwa razy na dobę

Alternatywnie można zastosować dawkę 100 j.m./ kg mc. Podskórnie dwa razy na dobę. Na ogół nie jest konieczne monitorowanie działania przeciwzakrzepowego, jednak należy je rozważyć u szczególnych pacjentów. Krew należy pobierać w chwili występowania maksymalnego stężenia produktu w osoczu (po 3 do 4 godzin od wykonania zastrzyku podskórnego). Zalecane maksymalne stężenia w osoczu zawierają się w przedziale od 0,5 do 1,0 j.m. anty-Xa/ml.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dalteparynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z: małopłytkowością, zaburzeniami czynności płytek, ciężką niewydolnością wątroby lub nerek, nieleczonym lub niereagującym na leczenie nadciśnieniem tętniczym lub retinopatią nadciśnieniową, lub cukrzycową. Duże dawki dalteparyny sodowej, takie jak dawki konieczne w przypadku leczenia zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej lub niestabilnej choroby wieńcowej należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy niedawno przebyli zabieg chirurgiczny lub inne choroby mogące zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku.

Mechanizm działania

Dalteparyna jest lekiem przeciwzakrzepowym, zawierającym dalteparynę sodową będącą heparyną drobnocząsteczkową o masie cząsteczkowej 6 000, uzyskiwaną ze śluzówki jelita świńskiego. Przeciwzakrzepowy wpływ dalteparyny sodowej zależy od jej zdolności nasilenia hamującego działania antytrombiny (AT) na aktywność czynnika Xa i trombinę. Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Dalteparyna słabiej wpływa na czynność płytek krwi i ich adhezję niż heparyna, zatem wywiera mniejszy wpływ na pierwotną hemostazę.

Uważa się, że niektóre przeciwzakrzepowe właściwości dalteparyny sodowej wynikają z jej wpływu na ścianę naczyń.

1.3.5.2 Enoksaparyna

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Clexane®,¹⁸

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Enoxaparinum natricum
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	heparyny i pochodne (B01 AB 05)
Preparaty zarejestrowane w Polsce	Clexane, Clexane forte
Preparaty refundowane w Polsce	Clexane, Clexane forte

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań

Wskazania do stosowania

Wskazaniami do stosowania enoksaparyny są:

- zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, ogólnym i onkologicznym;
- zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń takich jak ostra niewydolność serca, ostra niewydolność oddechowa, ciężkie infekcje oraz zaostrzenie chorób reumatycznych powodujące unieruchomienie pacjenta;
- leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź nie powikłanej zatorowością płucną;
- leczenie niestabilnej choroby wieńcowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu kwasem acetylosalicylowym;
- zapobieganie tworzeniu skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną

Enoksaparynę można podawać podskórnie, zarówno raz na dobę w dawce 1,5 mg/kg mc., jak i 2 razy na dobę w dawce 1 mg/kg mc. Zalecana dawka u pacjentów z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi to 1 mg/kg mc. podskórnie 2 razy na dobę.

Zwykle leczenie trwa przynajmniej 5 dni. Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć, gdy jest to właściwe, a leczenie enoksaparyną należy kontynuować do chwili osiągnięcia skuteczności przeciwzakrzepowej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Różne produkty lecznicze heparyn drobnocząsteczkowych mogą nie być równoważne, dlatego nie należy stosować heparyn drobnocząsteczkowych zamiennie.

- Zwiększone ryzyko krwotoku

Enoksaparynę należy stosować z dużą ostrożnością w sytuacjach zwiększonego ryzyka krwawienia, takich jak:

- zaburzenia hemostazy
- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie
- niedawno przeżyty udar niedokrwienny
- niewyrównane ciężkie nadciśnienie tętnicze
- retinopatia cukrzycowa
- niedawno przebyte zabiegi neurochirurgiczne lub oftamologiczne
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę.

- Trombocytopenia spowodowana stosowaniem heparyny

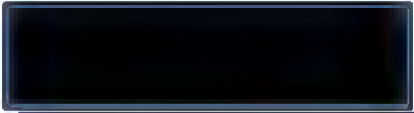
U pacjentów z trombocytopenią spowodowaną stosowaniem heparyny, z zakrzepicą lub bez zakrzepicy, enoksaparynę należy stosować szczególnie ostrożnie. Istnieje ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej przez heparynę z udziałem przeciwciał podczas stosowania heparyn małowcząsteczkowych, dlatego należy rozważyć regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przed i podczas stosowania tych produktów leczniczych. Trombocytopenia zazwyczaj występuje między 5. i 21. dniem od rozpoczęcia leczenia enoksaparyną. Po zaobserwowaniu istotnego zmniejszenia ilości płytek krwi (30% do 50% początkowej wartości), enoksaparynę należy natychmiast odstawić i zastosować inne leczenie.

- Hiperkaliemia

Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy, co prowadzi do hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, wcześniej obecną kwasicą metaboliczną, ze zwiększonym stężeniem potasu w osoczu krwi lub przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Ryzyko hiperkaliemii wydaje się większe podczas długotrwałego leczenia, ale hiperkaliemia jest zwykle przemijająca. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem, należy wykonać badania stężenia potasu w osoczu krwi przed rozpoczęciem leczenia heparyną następnie kontrolować je regularnie, szczególnie w przypadku, gdy leczenie trwa dłużej niż 7 dni.

- Krwotok u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie obserwuje się zwiększonej tendencji do krwawień w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach profilaktycznych. U pacjentów w podeszłym wieku (zwłaszcza w wieku 80 lat i starszych) ryzyko powikłań krwotocznych może być większe w przypadku stosowania enoksaparyny



w dawkach leczniczych. Zaleca się prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów.

- Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek zwiększenie narażenia na enoksaparynę wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia krwawień. Ze względu na znacznie zwiększone stężenie enoksaparyny w surowicy krwi u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej grupie pacjentów podczas stosowania leczniczych oraz profilaktycznych dawek enoksaparyny. Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowaną (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min) i łagodną (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) niewydolnością nerek, jednak należy prowadzić wnikliwą obserwację kliniczną tych pacjentów podczas leczenia enoksaparyną.

- Pacjenci o małej masie ciała

Obserwowano zwiększenie stężenia enoksaparyny po zastosowaniu profilaktycznych dawek produktu leczniczego (niemodyfikowanych względem masy ciała pacjenta) u kobiet o małej masie ciała (<45 kg) i mężczyzn o małej masie ciała (<57 kg). Takie działanie może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka krwawienia. Z tego względu niezbędne jest prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów.

- Badania laboratoryjne

W trakcie stosowania enoksaparyny może wystąpić wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (PTT) oraz czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT). Wydłużenie czasu PTT i ACT nie jest skorelowane liniowo z siłą działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny. Dlatego pomiary czasów PTT i ACT nie stanowią odpowiedniego ani wiarygodnego sposobu monitorowania aktywności enoksaparyny. Ocena ryzyka i obserwacja kliniczna są najlepszymi wskaźnikami ryzyka potencjalnego krwawienia. Zwykle nie jest konieczne rutynowe kontrolowanie aktywności anty-Xa. Jednakże, należy rozważyć monitorowanie aktywności anty-Xa u pacjentów leczonych heparyną drobnocząsteczkową, u których występuje zwiększone ryzyko krwawienia (np. pacjenci z zaburzeniem czynności nerek, osoby w podeszłym wieku lub o ekstremalnej masie ciała) lub czynne krwawienia.

Mechanizm działania

Enoksaparyna jest heparyną o małej masie cząsteczkowej (drobnocząsteczkową) wynoszącej przeciętnie około 4500 daltonów. Oczyszczona in vitro enoksaparyna wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi (anty-Xa) (około 100 j.m./mg) i małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) (około 28 j.m./mg). Te aktywności przeciwzakrzepowe są pośredniczone przez antytrombinę III (ATIII), powodując u ludzi działanie przeciwzakrzepowe.

Obejmują one zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI, ang. *Tissue Factor Pathway Inhibitor*), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebrand'a (AWF, ang. *von Willebrand factor*) z śródbłonna naczyniowego do krwioobiegu. Wiadomo, że czynniki te przyczyniają się do ogólnego działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny.

1.3.5.3 Nadroparyna

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Fraxodi®.¹⁹

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Nadroparinum calcicum
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwzakrzepowe, heparyna i pochodne (B01 AB 06)
Preparaty zarejestrowane w Polsce	Fraxiparine, Fraxiparine Multi, Fraxodi
Preparaty refundowane w Polsce	Fraxiparine, Fraxodi

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań

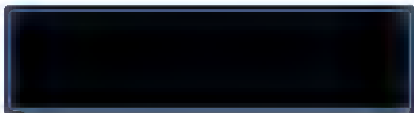
Wskazania do stosowania

- Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w chirurgii i chirurgii ortopedycznej.
- Profilaktyka zakrzepicy żylenj u pacjentów unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku średniego lub wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. ciężkie zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, niewydolność serca, ciężkie zakażenia).
- Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy.
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez zatorowości.
- Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załmka Q w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym.

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy do podawania podskórnego.

Nadroparynę należy podawać podskórnie, raz na dobę (co 24 godziny), zazwyczaj przez okres 10 dni. Dawkę należy dostosować do masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższej tabeli, którą sporządzono w oparciu o przelicznik 171 j.m. anty-Xa/kg mc. U pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg należy stosować dawkę 0,4 ml.



Leczenie zakrzepicy żył głębokich	
Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxodi do podania raz na dobę
<50	0,4 ml (7 600 j.m. anty-Xa)
50-59	0,5 ml (9 500 j.m. anty-Xa)
60-69	0,6 ml (11 400 j.m. anty-Xa)
70-79	0,7 ml (13 300 j.m. anty-Xa)
80-89	0,8 ml (15 200 j.m. anty-Xa)
90-99	0,9 ml (17 100 j.m. anty-Xa)
≥100	1,0 ml (19 000 j.m. anty-Xa)

W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej podać lek, zachowując 24-godzinny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami. Nie należy podawać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Należy rozpocząć leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi tak szybko, jak to tylko możliwe, chyba że leki doustne są przeciwwskazane. Nie należy przerywać leczenia preparatem Fraxodi aż do momentu uzyskania pożądaných wartości INR.

Mechanizm działania

Nadroparyna jest heparyną drobnocząsteczkową otrzymaną przez depolimeryzację standardowej heparyny. Składa się ona z glikozaminoglikanów o średniej masie cząsteczkowej 4 300 daltonów. Charakteryzuje się dużą aktywnością anty-Xa i małą aktywnością anty-IIa. Stosunek pomiędzy tymi dwiema aktywnościami waha się pomiędzy 2,5 i 4,0. Produkt leczniczy Fraxodi działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę

Produkt leczniczy w porównaniu do standardowej heparyny posiada większą aktywność fibrynolityczną, wywołuje mniej interakcji z płytkami krwi, i podawany w zwykłych dawkach nie zmienia znacząco wyników badań krzepnięcia. Ponadto, dzięki mniejszemu wiązaniu się komórkami śródbłonna ma dłuższy okres półtrwania i dłuższą osoczową aktywność anty-Xa.

1.4 Oceniane punkty końcowe

W analizie oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W zakresie skuteczności leczenia oceniano następujące punkty końcowe:

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub związany z nią zgon;
- objawowa zakrzepica żył głębokich;
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem;

- zgon związany z chorobą zakrzepowo-zatorową;
- zgon z każdej przyczyny.

W zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

- poważne krwawienie;
- poważne krwawienie zakończone zgonem;
- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie;
- jakiegokolwiek krwawienie.

W zakresie tolerancji leczenia oceniano takie punkty końcowe, jak:

- zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;
- poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;
- ostry zespół wieńcowy;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dabigatranu (preparatu Pradaxa®) w leczeniu i prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych.

Tabela 12. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO*:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none">• Dorośli pacjenci (≥ 18 roku życia) z chorobą zakrzepowo-zatorową (zakrzepicą żył głębokich z zatorowością płucną lub bez) lub z ryzykiem nawrotu tej choroby
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none">• Dabigatran (preparat Pradaxa)
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none">• Antagoniści witaminy K:<ul style="list-style-type: none">○ warfaryna;○ acenokumarol;• Rywaroksaban;• Heparyny drobnocząsteczkowe:<ul style="list-style-type: none">○ dalteparyna;○ enoksaparyna;○ nadroparyna;• Placebo (komparator na użytek porównania pośredniego).
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none">• żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub związany z nią zgon;• objawowa zakrzepica żył głębokich;• objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none">• zgon związany z chorobą zakrzepowo-zatorową;• zgon z każdej przyczyny;• poważne krwawienie;• poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie;• jakiegokolwiek krwawienie. <p>W zakresie tolerancji:</p> <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane;• poważne zdarzenia niepożądane;• zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;• ostry zespół wieńcowy;• przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Pubmed (Medline);
 - Elsevier (jednoczesne przeszukiwanie baz Medline i Embase);
 - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, Cochrane Library oraz ELSEVIER dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono w dniach: 03.08.2014.

Przeprowadzono oddzielne wyszukiwanie dla porównań bezpośrednich i pośrednich.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.P. i P.W.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Szczegółowe strategie przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1 niniejszej analizy.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z chorobą zakrzepowo-zatorową (zakrzepicą żył głębokich z zatorowością płucną lub bez) lub z ryzykiem nawrotu tej choroby.
- Badana interwencja:
 - dabigatran.
- Komparatory bezpośrednie:
 - rywaroksaban;
 - heparyny drobnocząsteczkowe:
 - dalteparyna;
 - enoksaparyna;
 - nadroparyna;
 - antagoniści witaminy K:
 - warfaryna;
 - acenokumarol.
- Komparatory wykorzystane na użytek porównania pośredniego:
 - antagoniści witaminy K (w przypadku leczenia):
 - warfaryna;
 - acenokumarol;
 - brak leczenia/placebo (w przypadku prewencji wtórnej).
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - skuteczność w zakresie oceny wpływu interwencji lub komparatorów na następujące punkty końcowe:
 - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub związany z nią zgon;
 - objawowa zakrzepica żył głębokich;
 - objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.
 - bezpieczeństwo leczenia:
 - zgon związany z chorobą zakrzepowo-zatorową;
 - zgon z każdej przyczyny;
 - poważne krwawienie;

- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie;
 - jakiegokolwiek krwawienie.
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
 - częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych;
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
 - częstość występowania ostrego zespołu wieńcowego;
 - częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.
- Metodyka badania:
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją.

Na użytek analizy, opierając się na wytycznych klinicznych (patrz rozdział 1.1.7) oraz wtórnie na założeniach ze zidentyfikowanych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu, przyjęto założenie, że czas leczenia nie może być krótszy niż 3 miesiące, zaś profilaktyka wtórna powinna być poprzedzona co najmniej 3-miesięcznym okresem leczenia.

Do analizy włączono również opracowania wtórne dotyczące zastosowania dabigatranu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich z zatorowością płucną lub bez, które spełniały kryteria przeglądu systematycznego, tj.:

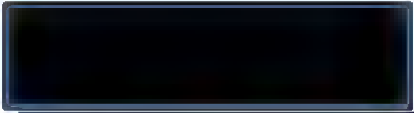
- zawierały informację na temat analizowania danych, przez co najmniej 2 autorów;
- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej dwóch wymienionych baz danych (Medline, EMBASE).

Podobnie jak w przypadku badań pierwotnych nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

W przypadku badań pierwotnych kryteria wyłączenia z opracowania obejmowały:

- Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją.
- Badania bez grupy kontrolnej (obserwacyjne).
- Opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania.
- Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.
- Badania retrospektywne, analizy post-hoc.
- Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem.

- 
-
- Badania dotyczące prewencji pierwotnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zapobieganie zakrzepicy żył głębokich po operacjach.
 - Dawka dabigatranu lub komparatorów inna niż zarejestrowana, w tym bardzo niskie dawki warfaryny, które są niezgodne z wytycznymi praktyki klinicznej.*
 - Pacjenci z nowotworem złośliwym, ze względu na fakt iż populacja ta obciążona jest średnio 6-krotnie większym ryzykiem ŻChZZ⁸.
 - W przypadku prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej – wdrożenie prewencji wtórnej po okresie leczenia krótszym niż 3 miesiące (na podstawie wytycznych klinicznych i badań).
 - INR > 2; jest to zalecana we wszystkich wytycznych dotyczących leczenia ŻChZZ (patrz rozdział 1.1.726²⁶) minimalna wartość wskaźnika INR, jaką należy utrzymywać podczas stosowania leczenia antagonistami witaminy K.

W przypadku badań wtórnych kryteria wyłączenia z opracowania obejmowały:

- Przeglądy niesystematyczne.
- Metaanalizy bez przeglądu systematycznego.
- Przeglądy systematyczne w innych bazach niż Medline i EMBASE (tj. przeglądy, które nie objęły obu tych baz).
- Przeglądy przeprowadzone przez jednego autora.
- Przeglądy o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o bazach, strategii lub autorach analizy).
- Przeglądy systematyczne innej populacji niż populacja z ŻChZZ.
- Przeglądy systematyczne w populacji z ŻChZZ w przebiegu nowotworów.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.P.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (P.W.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano dane z wielu publikacji dotyczących często tego samego badania, ale jedynie dane z najnowszych publikacji zostały włączone do opracowania (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania). W przypadku badań, które miały otwarte, długoterminowe kontynuacje – ekstrahowano dane dla fazy zaślepionej.

* Zalecane leczenie antagonistami witaminy K z intensywnością odpowiadającą INR 2,0-3,0.²

W przypadku, gdy w badaniu wyniki były raportowane w postaci 95% przedziału ufności (ang. *confidence interval*, CI), przedział ten był przeliczany na odchylenie standardowe (SD) za pomocą uprzednio przygotowanego kalkulatora.

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań (ryzyko błędu systematycznego) oceniono przy użyciu skali Jadad,²⁰ a także opisowo wg Cochrane²⁹ (aneks 9). Prace oceniano także pod kątem:

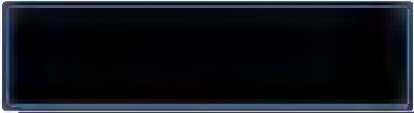
- liczebność badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (M.P. i P.W.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.6 Metody oceny skuteczności leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (odds ratio, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB tj. liczbie pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*). Liczbę NNTB obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effect*). Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność dabigatranu z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ilorazu szans oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (Review Manager ver. 5.2.3). W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie



porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

3.1.7 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNTH tj. liczby pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*). Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo dabigatranu z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ilorazu szans oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (Review Manager ver. 5.2.3).

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących bezpieczeństwo i skuteczność terapii dabigatranem i wcześniej zdefiniowanymi komparatorami. Etap ten zdefiniowano na użytek niniejszej analizy jako 1 strategia.

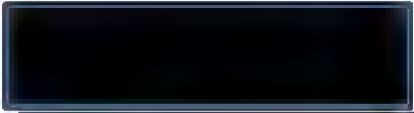
Kolejnym etapem była identyfikacja badań klinicznych na użytek porównania pośredniego. Jako że w pierwszym poszukiwaniu zidentyfikowano wyłącznie badania porównujące bezpośrednio dabigatran z VKA (warfaryną), drugie poszukiwanie służyło identyfikacji badań porównujących VKA z pozostałymi komparatorami (rywaroksabanem i heparynami drobnocząsteczkowymi). Etap ten zdefiniowano jako 2 strategia.

Dalszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych porównujących aktywne komparatory z placebo, na użytek analizy dotyczącej prewencji wtórnej ŻChZZ. Etap ten zdefiniowano jako 3 strategia.

Wszystkie przeszukiwania przeprowadzono z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.1.2 i 3.1.3. Strategie przeszukiwania baz danych przedstawia aneks 1.

W toku przeszukiwań baz danych 2838 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 26 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 13 prac. Dodatkowo zidentyfikowano w referencjach 3 prace. Ogółem do analizy włączono 16 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 14 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu włączono:

- leczenie ŻChZZ:
 - 2 badania porównujące dabigatran z antagonistą witaminy K (RE-COVER I, RE-COVER II);
 - 2 badania porównujące rywaroksaban z antagonistą witaminy K (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE);
 - 7 badań porównujących heparyny drobnocząsteczkowe z antagonistą witaminy K (Pini 1994, Das 1996, Lopaciuk 1999, Veiga 2000, Lopez-Beret 2001, Beckman 2003, Kucher 2005);
- prewencja wtórna ŻChZZ:

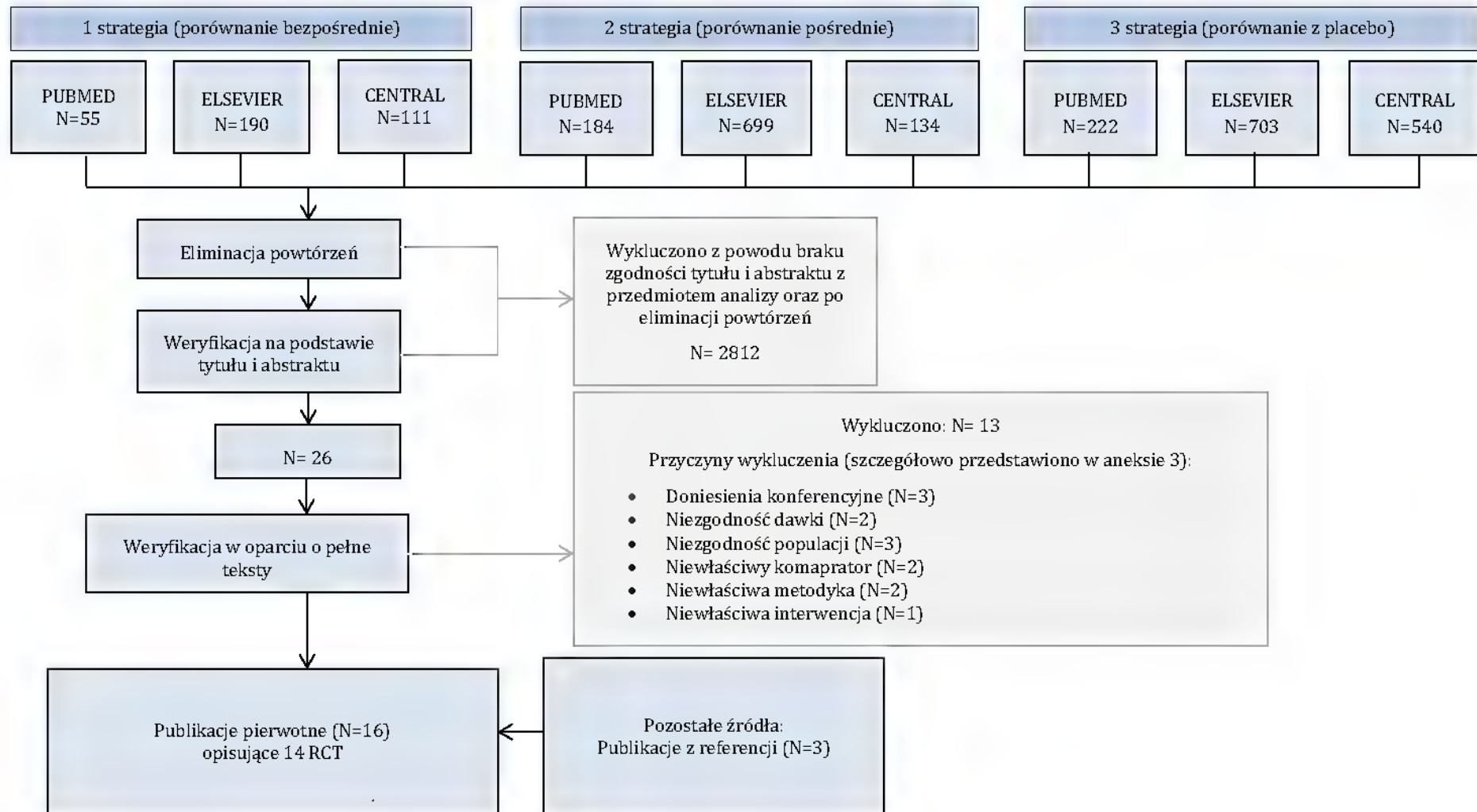
- 
-
- 1 badanie porównujące dabigatran z antagonistą witaminy K (RE-MEDY);
 - 1 badanie porównujące dabigatran z placebo (RE-SONATE);
 - 1 badanie porównujące rywaroksaban z placebo (EINSTEIN-EXT).

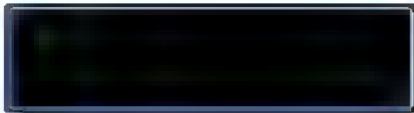
Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i wyłączenia z niego przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

W ramach przeprowadzonej strategii nie zidentyfikowano dowodów klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu w dawce 220 mg. Według zapisów ChPL „*W prewencji ZZG/ZP dobową dawkę produktu Pradaxa wynoszącą 220 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę zaleca się w oparciu o analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Dawka ta nie została przebadana w warunkach klinicznych.*”

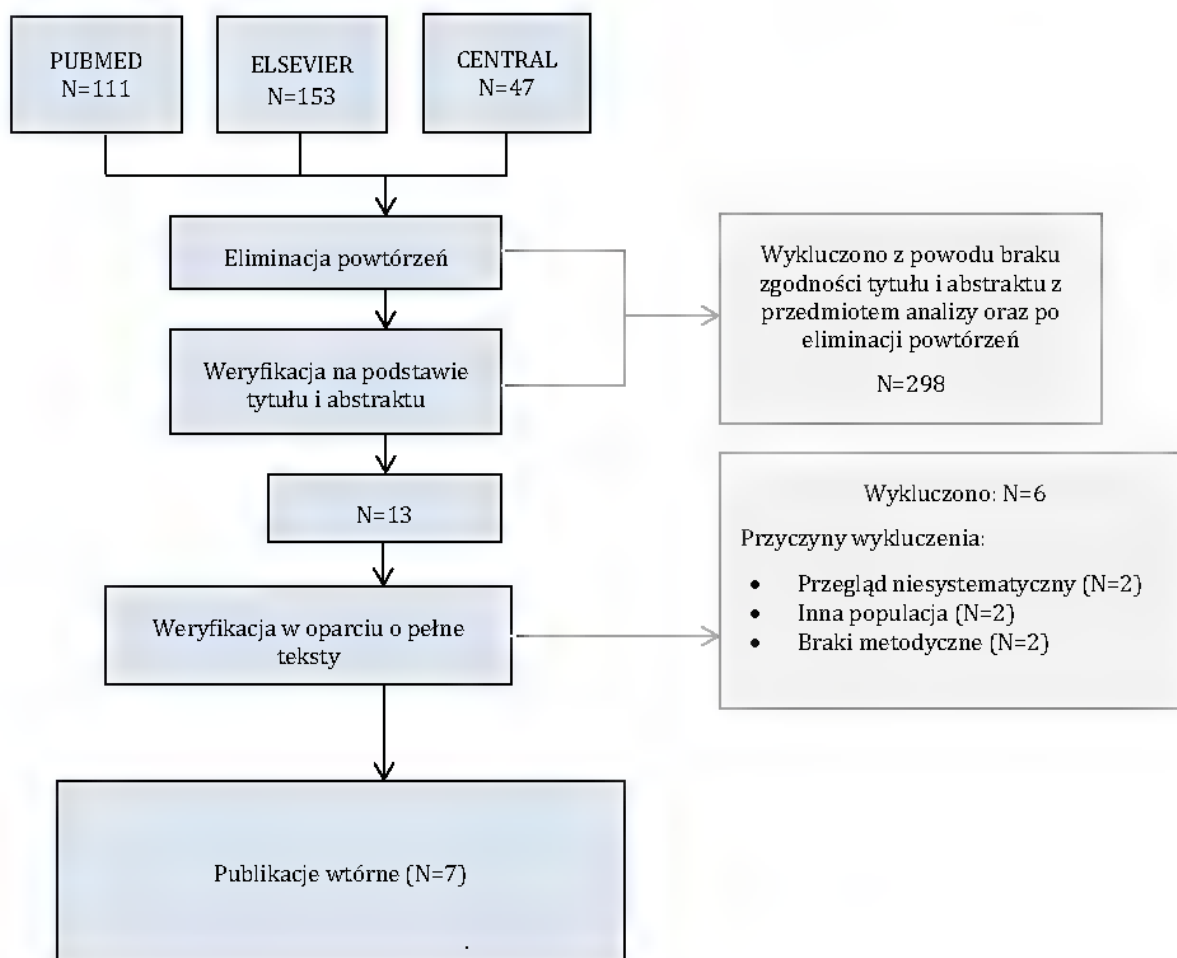
W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (patrz rozdział 3.1.2) w toku przeszukiwań baz danych 311 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 13 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 7 opracowania wtórne (patrz rysunek 5). Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Rysunek 4. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram QUORUM.²¹





Rysunek 5. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania – diagram QUORUM.²¹



4.2 Opracowania wtórne

Do analizy włączono opracowania wtórne dotyczące zastosowania dabigatranu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich z zatorowością płucną lub bez, które spełniały kryteria przeglądu systematycznego tj.:

- zawierały informację na temat analizowania danych przez co najmniej 2 autorów;
- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej jednej z dwóch baz danych (EMBASE, PubMed).

Łącznie zidentyfikowano 7 opracowań spełniających powyższe kryteria:

- Adam 2012;²²
- Castelucci 2013;²³
- Bloom 2014;²⁴
- van der Hulle 2014;²⁵
- Kakkos 2014;²⁶
- Kang 2014;²⁷
- Gomez-Outes 2014.²⁸

Tylko jeden zidentyfikowany przegląd systematyczny dotyczył wyłącznie dabigatranu i koncentrował się na ocenie bezpieczeństwa pod względem ryzyka krwawień. W pozostałych opracowaniach analizowano łącznie całą grupę nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych obejmującą takie substancje, jak dabigatran, rywaroksaban, edoksaban i apiksaban. Jedna praca dotyczyła profilaktyki wtórnej, jedna leczenia i profilaktyki wtórnej, natomiast pozostałe prace (5) – leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zidentyfikowane opracowania wtórne oraz uzyskane w nich najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dabigatranem przedstawiono poniżej.

4.2.1 Adam 2012

Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012 Dec 4;157(11):796-807.

Opracowanie wtórne Adam 2012 dotyczyło porównania skuteczności warfaryny i nowych doustnych antykoagulantów w leczeniu migotania przedsionków i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Przeszukano bazy Medline, Embase i The Cochrane Database of Systematic Reviews od stycznia 2001 do lipca 2012, a także amerykańską FDA pod kątem raportów zdarzeń niepożądanych. Włączano prace w języku angielskim:

randomizowane, kontrolowane badania porównujące warfarynę z nowymi doustnymi antykoagulantami, badania obserwacyjne i raporty FDA.

Do analizy włączono 3 badania RCT dotyczące migotania przedsionków i 3 dotyczące żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1 dotyczące **dabigatranu**: RE-COVER, 2 dotyczące rywaroksabanu: EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE). Śmiertelność ze wszystkich przyczyn i śmiertelność związana z ŻChZZ nie różniły się istotnie pomiędzy grupą nowych doustnych antykoagulantów a grupą warfaryny. Efekty leczenia różniły się nieco pomiędzy badaniami, ale nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Wyniki uzyskane w przeglądzie systematycznym Adam 2012.

Badanie (interwencja)	Interwencja (DAB lub RYW) n/N	Warfaryna n/N	RR	95% CI	
Zgon					
EINSTEIN-DVT (RYW)	38/1731	49/1718	0,77	0,51	1,17
EINSTEIN-PE (RYW)	58/2412	50/2405	1,16	0,80	1,68
RE-COVER (DAB)	21/1274	21/1265	0,99	0,55	1,81
	Metaanaliza		0,97	0,72	1,30
Nawrót ZZG/ZP					
EINSTEIN-DVT	36/1731	51/1718	0,70	0,46	1,07
EINSTEIN-PE	50/2419	44/2413	1,13	0,76	1,69
RE-COVER	30/1274	27/1265	1,10	0,66	1,84
	Metaanaliza		0,95	0,71	1,27
Zgon zakrzepowo-zatorowy					
EINSTEIN-DVT	4/1731	6/1718	0,66	0,19	2,34
EINSTEIN-PE	11/2412	7/2405	1,57	0,61	4,04
RE-COVER	1/1274	3/1265	0,33	0,03	3,18
	Metaanaliza		1,00	0,48	2,10

Podsumowując, autorzy opracowania twierdzą, że nowe doustne leki przeciwzakrzepowe są realną opcją dla pacjentów wymagających długoterminowej antykoagulacji. Korzyści terapeutyczne w porównaniu z warfaryną są małe i różnią się w zależności od kontroli osiągniętej poprzez stosowanie warfaryny.

4.2.2 Castelucci 2013

Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T, Gandara E, Wells G, Carrier M. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Aug 30;347:f5133.

Przegląd i metaanaliza sieciowa Castelucci 2013 dotyczy porównania skuteczności i bezpieczeństwa doustnych antykoagulantów (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i antagoniści witaminy K) i leków przeciwplateletowych (kwas acetylosalicylowy) we wtórnej prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Dokonano przeglądu baz danych Medline (1950-2013), Embase (1980-2013) i the Cochrane Register of Controlled Trials. Poszukiwano kontrolowanych badań z randomizacją dotyczących pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwplatetowe lub placebo lub poddanych obserwacji we wtórnej prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ekstrahowano dane dotyczące częstości nawracania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i poważnych krwawień. Do analizy włączono 12 artykułów, które objęły populację 11 999 pacjentów (ocena skuteczności) i 12 167 (ocena bezpieczeństwa). Wszystkie terapie zmniejszyły ryzyko nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W przypadku **dabigatranu** do analizy włączono 2 badania: RE-MEDY i RE-SONATE.

Szczegółowe wyniki oparte na porównaniach każdej z interwencji z placebo lub obserwacją przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyniki uzyskane w przeglądzie systematycznym Castelucci 2013.

Interwencja	Ryzyko nawrotu ŻChZZ [OR (95% CrI*)]	Liczba przypadków nawrotu ŻChZZ na 100 pacjento-lat [absolutna RD (95% CrI*)]	Ryzyko dużych krwawień [OR (95% CrI*)]	Liczba przypadków dużych krwawień na 100 pacjento-lat [absolutna RD (95% CrI*)]
VKA standardowa dawka	0,07 (0,03 do 0,15)	8,8 mniej (8 mniej do 9,3 mniej)	5,24 (1,78 do 18,25)	1,3 więcej (0,2 więcej do 5 więcej)
ASA 100 mg dziennie	0,65 (0,39 do 1,03)	3,1 mniej (5,5 mniej do 0,2 więcej)	1,29 (0,4 do 4,08)	0,1 więcej (0,2 mniej do 1 więcej)
Dabigatran 150 mg 2 x dziennie	0,09 (0,04 do 0,21)	8,6 mniej (7,3 mniej do 9,2 mniej)	2,79 (0,79 do 11,69)	0,6 więcej (0,1 mniej do 3,2 więcej)
Apiksaban 5 mg 2 x dziennie	0,18 (0,08 do 0,38)	7,7 mniej (5,6 mniej do 8,7 mniej)	0,19 (0,01 do 1,78)	0,26 mniej (0,32 mniej do 0,2 więcej)
Apiksaban 2,5 mg 2 x dziennie	0,17 (0,08 do 0,36)	7,8 mniej (5,8 mniej do 8,8 mniej)	0,46 (0,05 do 2,82)	0,2 mniej (0,3 mniej do 0,6 więcej)
Rywaroksaban 20 mg dziennie	0,17 (0,06 do 0,41)	7,8 mniej (5,3 mniej do 8,9 mniej)	20,79 (1,31 do 14 230)	5,7 więcej (0,1 więcej do 62,1 więcej)
VKA bardzo niska dawka	0,28 (0,13 do 0,57)	6,6 mniej (3,8 mniej do 8,2 mniej)	4,77 (1,38 do 19,49)	1,2 więcej (0,11 więcej do 5,4 więcej)

Autorzy opracowania podsumowują, że wszystkie doustne leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne badane w tej analizie wiązały się ze zmniejszonym ryzykiem nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu z placebo lub obserwacją, choć leczenie kwasem acetylosalicylowym było związane z najniższym zmniejszeniem ryzyka. Podawanie antagonistów witaminy K w standardowej dawce skorygowanej było związane z największą redukcją ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ale również z największym ryzykiem poważnych krwawień. VKA w standardowych dawkach skorygowanych i **dabigatran** wiązały się z najwyższym prawdopodobieństwem bycia najlepszą opcją terapeutyczną (odpowiednio 66% i 17%) spośród wszystkich analizowanych terapii.

4.2.3 Bloom 2014

Bloom BJ, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran. Am J Cardiol. 2014 Mar 15;113(6):1066-74.

Przegląd systematyczny i metaanaliza Bloom 2014 dotyczy ryzyka krwawień związanego ze stosowaniem **dabigatranu** na tle VKA. Systematycznie przeszukano bazy

* Credible interval.

danych MEDLINE, Embase oraz Cochrane Library w celu zidentyfikowania RCT porównujących ryzyko krwawienia u pacjentów stosujących dabigatran (150 mg dwa razy na dobę) z ryzykiem krwawienia u pacjentów przyjmujących VKA. Włączone RCT miały czas trwania leczenia ≥ 90 dni oraz zostały opublikowane w języku angielskim lub francuskim. Dane były metaanalizowane za pomocą modelu efektów losowych. W analizie uwzględniono 5 badań z randomizacją, w tym 2 w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków i 3 w populacji pacjentów z chorobą zakrzepowo-zatorową żył. Włączone badania dotyczące choroby zakrzepowo-zatorowej to RE-COVER I, RE-COVER II oraz RE-MEDY.

Szczegółowe wyniki dla subpopulacji z ŻChZZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki uzyskane w przeglądzie systematycznym Bloom 2014.

Badanie	Dabigatran n/N	Warfaryna n/N	RR	95% CI	
Duże krwawienie					
RE-COVER II	15/1280	22/1288	0,69	0,36	1,32
RE-COVER	20/1282	24/1282	0,83	0,46	1,50
Metaanaliza			0,76	0,49	1,18
RE-MEDY	13/1430	25/1426	0,52	0,27	1,02
Jakiegokolwiek krwawienie					
RE-COVER II	200/1280	285/1288	0,71	0,60	0,83
RE-COVER	205/1282	277/1282	0,74	0,63	0,87
Metaanaliza			0,72	0,64	0,81
RE-MEDY	277/1430	373/1426	0,71	0,61	0,83
Śmiertelność ze wszystkich przyczyn					
RE-COVER II	25/1280	25/1288	1,01	0,58	1,74
RE-COVER	21/1282	21/1282	1,00	0,55	1,82
Metaanaliza			1,00	0,67	1,50
RE-MEDY	17/1430	19/1426	0,90	0,47	1,72

Gdy połączono dane z 4 badań z randomizacją (N=17 466) bez podziału na populacje, leczenie **dabigatranem** nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem poważnych krwawień w porównaniu z VKA (ryzyko względne [RR, ang. *relative risk*]: 0,92, 95% przedział ufności [CI]: 0,81; 1,05). Leczenie dabigatranem wiązało się z jednej strony ze zmniejszeniem ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego (RR=0,40, 95% CI: 0,27;

0,59), ale z drugiej ze zwiększeniem ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego (RR=1,51, 95% CI: 1,23; 1,84). Leczenie dabigatranem wiązało się również z tendencją do zmniejszenia śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,90, 95% CI: 0,80; 1,01). Podsumowując, wg autorów tej pracy, wyniki analizy wskazują, że dabigatran ma korzystny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka krwawień w porównaniu z VKA.

4.2.4 van der Hulle 2014

van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014 Mar;12(3):320-8.

Przegląd systematyczny i metaanaliza van der Hulle 2014 miała na celu porównanie nowych doustnych antykoagulantów i VKA w leczeniu objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Poszczególne badania wykazały porównywalną skuteczność w porównaniu z antagonistami witaminy K i sugerowały bardziej korzystny profil bezpieczeństwa. Metaanaliza została przeprowadzona w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa nowych doustnych antykoagulantów w porównaniu z VKA u pacjentów z ostrą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database i rejestr Clinical Trials do października 2013. Do analizy zakwalifikowano badania 3 fazy porównujące doustne leki przeciwzakrzepowe z VKA u chorych z ostrą ŻChZZ. Do analizy włączono tylko jedno badanie dotyczące **dabigatranu** – RE-COVER. Ponadto włączono 2 badania dotyczące rywaroksabanu, 1 badanie dotyczące apiksabanu i 1 – edoksabanu.

Względne ryzyko dla nawrotu ŻChZZ, śmiertelnej ZP i ogólnej śmiertelności dla nowych leków przeciwkrzepliwych (NOACs, ang. *Novel Oral Anticoagulants*) vs VKA wyniosły odpowiednio 0,88 (95% przedział ufności [CI]: 0,74; 1,05), 1,02 (95% CI: 0,39; 5,96) i 0,97 (95% CI 0,83; 1,14). RR dla poważnych krwawień wyniosło 0,60 (95% CI 0,41; 0,88). NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jeden korzystny punkt końcowy) w przypadku NOACs zamiast VKA aby zapobiec jednemu dużemu krwawieniu wyniosło 149. RR i NNT dla śmiertelnego krwawienia wyniosły 0,36 (95% CI 0,15-0,87) oraz 1111. Analiza sieciowa efektów stałych nie wykazała istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi NOACs i rywaroksabanem.

Autorzy analizy podsumowują, że NOACs mają skuteczność porównywalną do skuteczności VKA i są związane z istotnie mniejszym ryzykiem krwawienia i komplikacji, pomimo iż liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu dużemu krwawieniu, była stosunkowo wysoka.

4.2.5 Kakkos 2014

Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.001>

Przegląd systematyczny i metaanaliza Kakkos 2014 dotyczy porównania skuteczności i bezpieczeństwa nowych doustnych antykoagulantów (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban) oraz VKA w leczeniu i prewencji wtórnej (prewencja rozumiana jako długotrwałe leczenie niesprokowanej/idiopatycznej ŻChZZ) żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ZŻG lub ZP). Autorzy przeszukali bazy MEDLINE, EMBASE i Cochrane Database z datą odcięcia w marcu 2014 roku. Poszukiwano kontrolowanych badań z randomizacją. Do analizy włączono 6 badań RCT dotyczących leczenia ŻChZZ (2 dla dabigatranu: RE-COVER, RE-COVER II; 2 dla rywaroksabanu: EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE; po jednym dla apiksabanu i edoksabanu, odpowiednio: AMPLIFY i HOKUSAI-VTE) oraz 4 badania dotyczące prewencji wtórnej ŻChZZ (2 dla dabigatranu: RE-MEDY vs warfaryna i RE-SONATE vs placebo; po jednym dla rywaroksabanu i apiksabanu, odpowiednio: EINSTEIN-EXT oraz AMPLIFY-EXT, oba vs placebo).

Szczegółowe wyniki dotyczące leczenia ŻChZZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy Kakkos 2014 - leczenie ŻChZZ.

Punkt końcowy	Inhibitor trombiny (dabigatran) vs VKA [RR (95% CI)]	wartość p	Doustne inhibitory czynnika Xa* vs VKA [RR (95% CI)]	wartość p
nawrót ŻChZZ	1,09 (0,76; 1,57)	0,64	0,84 (0,70; 1,01)	0,07
objawowa ZŻG	1,17 (0,75; 1,83)	0,49	0,77 (0,60; 0,99)	0,04
ZP zakończona zgonem	1,29 (0,32; 5,18)	0,72	1,31 (0,47; 3,63)	0,61
ZP niezakończona zgonem	1,00 (0,54; 1,86)	1,00	0,99 (0,77; 1,28)	0,95
poważne krwawienie	0,76 (0,49; 1,18)	0,22	0,56 (0,36; 0,88)	0,01**
Klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,63 (0,51; 0,78)	<0,0001	0,80 (0,59; 1,07)	0,13**
Wszystkie zgony	1,00 (0,67; 1,50)	1,00	0,97 (0,82; 1,15)	0,73
Krwawienie zakończone zgonem	0,60 (0,08; 4,54)	0,62	0,50 (0,24; 1,03)	0,06
Punkt złożony (nawrót ŻChZZ + poważne krwawienie)	0,94 (0,71; 1,24)	0,66	0,76 (0,66; 0,87)	0,0001

*rywaroksaban, apiksaban, edoksaban; ** random effects model.

Szczegółowe wyniki dotyczące prewencji wtórnej ŻChZZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy Kakkos 2014 – prewencja wtórna ŻChZZ.

Punkt końcowy	Inhibitor trombiny (dabigatran) vs placebo [RR (95% CI)]	rywaroksaban vs placebo [RR (95% CI)]	apiksaban vs placebo [RR (95% CI)]
nawrót ŻChZZ	0,08 (0,03; 0,26)	0,19 (0,09; 0,40)	0,19 (0,13; 0,30)
objawowa ŻŻG	0,09 (0,02; 0,37)	0,16 (0,06; 0,41)	0,13 (0,07; 0,24)
ZP niezakończona zgonem	0,07 (0,01; 0,53)	0,15 (0,03; 0,67)	0,40 (0,19; 0,85)
ZP zakończona zgonem	0,19 (0,01; 4,04)	0,99 (0,06; 15,74)	0,33 (0,06; 2,00)
poważne krwawienie	2,75 (1,44; 5,27)	4,51 (2,01; 10,14)	1,56 (0,93; 2,59)
Klinicznie istotnie mniejsze krwawienie	2,92 (1,53; 5,56)	5,07 (2,28; 11,31)	1,41 (0,88; 2,28)
Wszystkie zgony	4,86 (0,23; 101,05)	8,88 (0,48; 164,57)	0,38 (0,08; 1,68)
Krwawienie zakończone zgonem	0,19 (0,01; 4,04)	0,49 (0,04; 5,43)	0,39 (0,18; 0,86)
Punkt złożony (nawrót ŻChZZ + poważne krwawienie)	0,14 (0,05; 0,34)	0,28 (0,15; 0,53)	0,20 (0,13; 0,30)

4.2.6 Kang 2014

Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thrombosis Research* (2014) 133:6 (1145-1151)

Przegląd systematyczny Kang 2014 dotyczył porównania skuteczności nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (NOAC) w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Przeszukano bazy Medline i The Cochrane Database of Systematic Reviews z datą odcięcia w listopadzie 2013 roku. Do analizy włączano randomizowane, kontrolowane badania, w których oceniano pacjentów ze świeżo-rozpoznaną ŻChZZ, leczonych NOAC. Dodatkowe kryterium włączenia stanowił schemat dawkowania NOAC, który musiał być zgodny z tym zatwierdzonym przez FDA. Punkty końcowe analizowane w przeglądzie to: śmiertelność, nawrót ŻChZZ, nawrót ŻŻG, nawrót ZP oraz poważne krwawienie. W badaniu wykonano porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych NOAC przy użyciu metody Buchera.

Do analizy włączono 6 badań RCT dotyczących żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (2 dotyczące dabigatranu: RE-COVER, RE-COVER II, 2 dotyczące rywaroksabanu: EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE oraz po jednym dotyczącym apiksabanu i edoksabanu, odpowiednio: AMPLIFY oraz Hokusai-VTE).

Szczegółowe wyniki porównania pośredniego pomiędzy dabigatranem, a pozostałymi NOAC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki analizy Kang 2014 - leczenie ŻChZZ.

Punkt końcowy	rywaroksaban vs dabigatran [RR (95% CI)]	dabigatran vs apiksaban [RR (95% CI)]	dabigatran vs edoksaban [RR (95% CI)]
śmiertelność	0,97 (0,59; 1,58)	1,26 (0,71; 2,24)	0,95 (0,60; 1,53)
nawrót ŻChZZ	0,80 (0,51; 1,26)	1,33 (0,82; 2,17)	1,26 (0,83; 1,92)
nawrót ZP	0,60 (0,31; 1,17)	1,92 (0,91; 4,02)	1,29 (0,69; 2,38)
nawrót ŻŻG	1,04 (0,52; 2,06)	0,98 (0,48; 2,01)	1,18 (0,62; 2,26)
poważne krwawienie	0,73 (0,41; 1,30)	2,47 (1,21; 5,07)	0,90 (0,51; 1,57)

Autorzy analizy podsumowują, że NOACs są podobne pod względem skuteczności w leczeniu ŻChZZ. Apiksaban ma jednak korzystniejszy profil bezpieczeństwa, na co wskazują wyniki uzyskane dla poważnego krwawienia, gdyż u pozostałych NOACs ryzyko to jest większe.

4.2.7 Gomez-Outes 2014

Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Lecumberri R, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* (2014)

Opracowanie Gomez-Outes 2014 dotyczyło porównania skuteczności nowych doustnych leków przeciwkrzepliowych (NOAC) i standardowej terapii jaką stanowi przyjmowanie VKA (warfaryna lub acenokumarol). Przeszukano bazy Medline oraz CENTRAL do listopada 2013. Włączano randomizowane, kontrolowane badania porównujące którykolwiek z nowych doustnych leków przeciwkrzepliowych z warfaryną w leczeniu ŻChZZ. Do analizy włączono 6 badań RCT dotyczących żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (2 dotyczące dabigatranu: RE-COVER, RE-COVER II, 2 dotyczące rywaroksabanu: EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE oraz po jednym dotyczącym apiksabanu i edoksabanu, odpowiednio: AMPLIFY oraz Hokusai-VTE). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wyniki analizy Gomez-Outes 2014 - leczenie ŻChZZ.

Badanie	DOAC n/N	Warfaryna n/N	RR	95% CI	
nawrót ŻŻG					
dabigatran	41/2754	35/2579	1,17	0,72	1,91
rywaroksaban	32/4151	45/4131	0,72	0,34	1,51
nawrót ZP niezakończonej zgonem					
dabigatran	20/2574	20/2579	1,00	0,30	3,38
rywaroksaban	42/4151	37/4131	1,13	0,73	1,75
zgon w ŻChZZ					
dabigatran	4/2574	3/2579	1,31	0,07	26,43
rywaroksaban	14/4151	12/4131	1,14	0,47	2,77
krwawienie zakończone zgonem					
dabigatran	1/2574	2/2579	0,63	0,08	5,08
rywaroksaban	3/4151	8/4131	0,41	0,10	1,60
krwawienie śródczaszkowe					
dabigatran	2/2574	9/2579	0,28	0,07	1,13
rywaroksaban	5/4151	14/4131	0,40	0,11	1,47
klinicznie istotne mniejsze krwawienie					
dabigatran	100/2574	167/2579	0,60	0,47	0,76
rywaroksaban	354/4151	354/4131	0,99	0,86	1,15
wszystkie zgony					
dabigatran	46/2574	46/2579	1,00	0,67	1,50
rywaroksaban	96/4151	99/4131	0,95	0,64	1,42
ostry zespół wieńcowy					
dabigatran	9/2574	5/2579	1,80	0,60	5,37
rywaroksaban	25/4151	25/4131	1,37	0,33	5,72
punkt złożony (nawrót ŻChZZ + poważne krwawienia + wszystkie zgony)					
dabigatran	141/2574	147/2579	0,96	0,77	1,20
rywaroksaban	222/4151	266/4131	0,83	0,66	1,03

Autorzy analizy podsumowują, że doustne leki przeciwkrzepliwe równie skuteczne jak standardowa terapia w leczeniu ŻChZZ, ale charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa.

4.2.8 Podsumowanie

Zidentyfikowano 7 opracowań spełniających kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Tylko jeden zidentyfikowany przegląd systematyczny dotyczył wyłącznie dabigatranu - koncentrował się on na ocenie bezpieczeństwa pod względem ryzyka krwawień. W pozostałych opracowaniach analizowano łącznie całą grupę nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych obejmującą takie substancje, jak dabigatran, rywaroksaban, edoksaban i apiksaban. Jedna praca dotyczyła profilaktyki wtórnej, jedna leczenia i profilaktyki wtórnej, natomiast pozostałe prace (5) – leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Prezentowane w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych wyniki pokrywają się w znacznej mierze z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącej oceny skuteczności dabigatranu w porównaniu do antagonistów witaminy K (w przypadku aktywnej terapii) i placebo/braku leczenia (w przypadku prewencji wtórnej). W jednej z analiz (Kang 2014) znajduje się pośrednie porównanie z innymi NOAC (w tym rywaroksabanem, który jest refundowany w Polsce). Wyniki tej analizy również pokrywają z wynikami niniejszego opracowania.

Z dostępnych badań wtórnych wynika, że dabigatran stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a także skutecznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa pod względem występowania krwawień.

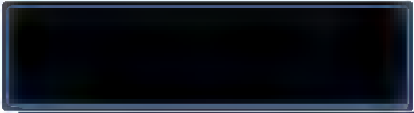
4.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach pierwotnych włączonych do analizy. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w postaci:

- opisowego ryzyka popełnienia błędu systematycznego (wg Cochrane)²⁹;
- skalarne ryzyko popełnienia błędu systematycznego (wg skali Jadad).²⁰

4.3.1 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach z podziałem na następujące typy błędów:

- 
-
- błąd selekcji,
 - błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania),
 - błąd detekcji,
 - błąd utraty,
 - błąd raportowania.

Przedstawiono także ogólną ocenę popełnienia błędu systematycznego dla poszczególnych badań.

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 updated March 2011*).

Szczegółowa ocena ryzyka błędy systematycznego znajduje się w aneksie 9 do niniejszego przeglądu systematycznego. Poniżej podsumowano ocenę ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych porównań.

Leczenie ŻChZZ

Dabigatran vs VKA

Oba badania – RE-COVER I i RE-COVER II – cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego.

Rywaroksaban vs VKA

Oba badania porównujące rywaroksaban z antagonistami witaminy K – EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego. Przyczyną jest brak zaślepienia obu badań. Nie mniej należy zauważyć, że ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność wszystkich wyników, stąd przyjęto nieznane ryzyko.

Heparyny drobnocząsteczkowe vs VKA

5 badań porównujących heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparynę, nadroparynę i dalteparinę) z antagonistami witaminy K (Beckman 2003, Lopez-Beret 2001, Veiga 2000, Lopaciuk 1999, Pini 1994) cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego co jest spowodowane brakiem zaślepienia badania, a w dwóch badaniach (Beckman 2013 i Lopez-Beret 2001) dodatkowo brakiem szczegółowego opisu zaślepienia randomizacji. Nie mniej należy zauważyć, że ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność wszystkich wyników, stąd przyjęto nieznane ryzyko. Ryzyko błędu systematycznego dla badań Kucher 2005 i Das 1996 oceniono jako wysokie, ze względu na dużą, przekraczającą 10%, różnicę w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami (odpowiednio 20,0% vs 5,0% oraz 12,0% vs 23,6%).

Profilaktyka wtórna ŻChZZ

Dabigatran vs VKA

Badanie RE-MEDY cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego.

Dabigatran vs placebo

Badanie RE-SONATE cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego.

Rywaroksaban vs placebo

Badanie EINSTEIN-EXT cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego.

4.3.2 Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie ze skalą Jadad

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie pracy:

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

Po przeczytaniu 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 pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

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, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

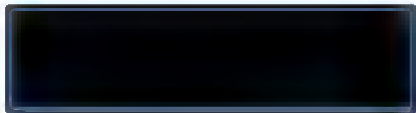


Tabela 19. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali Jadad.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Leczenie ZChZZ						
Dabigatran vs VKA						
RE-COVER I	1	1	1	1	1	5
RE-COVER II	1	1	1	1	1	5
Rywaroksaban vs VKA						
EINSTEIN-DVT	1	1	0	0	1	3
EINSTEIN-PE	1	1	0	0	1	3
Heparyny drobnocząsteczkowe vs VKA						
Beckman 2003	1	0	0*	0	1	2
Kucher 2005	1	1	0	0	1	3
Lopez-Beret 2001	1	0	0	0	1	2
Das 1996	1	1	0	0	1	3
Veiga 2000	1	1**	0	0	1	3
Lopaciuk 1999	1	1**	0	0	1	3
Pini 1994	1	1	0	0	1	3
Profilaktyka wtórna ZChZZ						
Dabigatran vs VKA						
RE-MEDY	1	1	1	1	1	5
Dabigatran vs placebo						
RE-SONATE	1	1	1	1	1	5
Rywaroksaban vs placebo						
EINSTEIN-EXT	1	1	1	1	1	5

* Brak zaślepienia pomiędzy grupą enoksaparyny i warfaryny w fazie ostrej leczenia, natomiast w fazie przewlekłej zaślepienie występuje pomiędzy grupami poszczególnych dawek enoksaparyny; ** W tekście badania opisano metodę randomizacji jako posłużenie się zamkniętymi kopertami.

Podsumowując, ryzyko błędu systematycznego włączonych do analizy badań można średnio ocenić jako umiarkowane (średnia ze wszystkich włączonych badań: 3,6), natomiast badań dotyczących dabigatranu – jako niskie (średnia z czterech badań: 5,0).

Szczegółowe wnioski dla poszczególnych porównań przedstawiono poniżej.

Leczenie ŻChZZ

Dabigatran vs VKA

Oba badania – RE-COVER I i RE-COVER II – porównujące dabigatran z warfaryną otrzymało maksymalną możliwą liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów.

Rywaroksaban vs VKA

Oba badania porównujące rywaroksaban z antagonistami witaminy K – EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE uzyskały po 3 punkty w skali Jadad. Przyczyną obniżenia punktacji był brak zaślepienia obu badań. Należy przy tym wspomnieć, że ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność wyników.

Heparyny drobnocząsteczkowe vs VKA

Wszystkie 7 badań porównujących heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparynę, nadroparynę i daltepararynę) z antagonistami witaminy K (Beckman 2003, Kucher 2005, Lopez-Beret 2001, Das 1996, Veiga 2000, Lopaciuk 1999, Pini 1994) było umiarkowanej jakości – uzyskały od 2 do 3 punktów w skali Jadad. 2 punkty uzyskały 2 badania – Beckman 2013 i Lopez-Beret 2001. Pozostałe badania otrzymały po 3 punkty. Obniżenie punktacji we wszystkich badaniach było spowodowane brakiem zaślepienia badania, a w dwóch badaniach (Beckman 2013 i Lopez-Beret 2001) dodatkowo brakiem szczegółowego opisu zaślepienia randomizacji, w związku z czym nie ma możliwości weryfikacji metody przeprowadzenia randomizacji. Należy przy tym wspomnieć, że ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność wyników.

Profilaktyka wtórna ŻChZZ

Dabigatran vs VKA

Badanie RE-MEDY porównujące dabigatran z warfaryną otrzymało maksymalną możliwą liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów.

Dabigatran vs placebo

Badanie RE-SONATE porównujące dabigatran z placebo otrzymało maksymalną możliwą liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów.

Rywaroksaban vs placebo

Badanie EINSTEIN-EXT porównujące rywaroksaban z placebo otrzymało maksymalną możliwą liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów.

5 Analiza wyników badań pierwotnych

5.1 Leczenie

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

W przypadku leczenia aktywnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej komparatorami dla dabigatranu są opcje refundowane w Polsce: heparyny drobnocząsteczkowe, rywaroksaban, warfaryna. Porównanie z warfaryną przeprowadzono na podstawie badań bezpośrednio porównujących te leki: RE-COVER I i RE-COVER II. W przypadku pozostałych porównań niemożliwe było porównanie bezpośrednio ze względu na brak badań head-to-head, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie z rywaroksabaniem i heparynami drobnocząsteczkowymi refundowanymi w Polsce. W przypadku każdego porównania, analizowano leki pod względem następujących punktów końcowych:

pod względem skuteczności:

- nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej;
- objawowa zakrzepica żył głębokich;
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem;

pod względem bezpieczeństwa:

- zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową;
- wszystkie zgony;
- poważne krwawienie;
- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie;
- jakiegokolwiek krwawienie.
- zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- ostry zespół wieńcowy;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Za klinicznie istotne mniejsze krwawienie uważane jest zdarzenie, w którym zostanie spełnione co najmniej jedno z poniższych kryteriów*:

- spontaniczny krwiak skórny o rozmiarze co najmniej 25 cm;
- spontaniczne krwawienie z nosa trwające dłużej niż 5 minut;
- krwimocz makroskopowy, spontaniczny lub wynikający ze stosowanej terapii, trwający dłużej niż 24h;
- spontaniczne krwawienie z odbytu (stwierdzone nie tylko na podstawie śladów krwi na papierze toaletowym);
- krwawienie z dziąseł trwające dłużej niż 5 minut;
- krwawienie prowadzące do hospitalizacji lub wymagające zabiegu operacyjnego;
- krwawienie prowadzące do transfuzji mniej niż 2 jednostek krwi lub krwinek czerwonych;
- każde inne krwawienie uznane za klinicznie istotne przez badacza.

5.1.1 Dabigatran vs antagoniści witaminy K

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie dabigatranu i antagonistów witaminy K w leczeniu aktywnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Zidentyfikowano dwa badania porównujące bezpośrednio dabigatran z warfaryną w niniejszym wskazaniu: RE-COVER I i RE-COVER II. Leki porównywano pod względem punktów końcowych z zakresu skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leczenia.

Dane dotyczą tylko dawki dabigatranu 300 mg na dobę. Nie zidentyfikowano danych (RCT) dotyczących zastosowania dabigatranu w zarejestrowanej dawce 220 mg na dobę w niniejszym wskazaniu.

5.1.1.1 Skuteczność

Skuteczność dabigatranu i antagonistów witaminy K porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej;
- objawowa zakrzepica żył głębokich;
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.

Czas prowadzenia terapii w obu badaniach (RE-COVER I i RE-COVER II) wynosił 6 miesięcy. Pierwszorzędowy punkt końcowy (nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) oceniano również po upływie dodatkowych 30 dni obserwacji.

* Kryteria na podstawie suplementu dołączonego do badania RE-COVER I.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

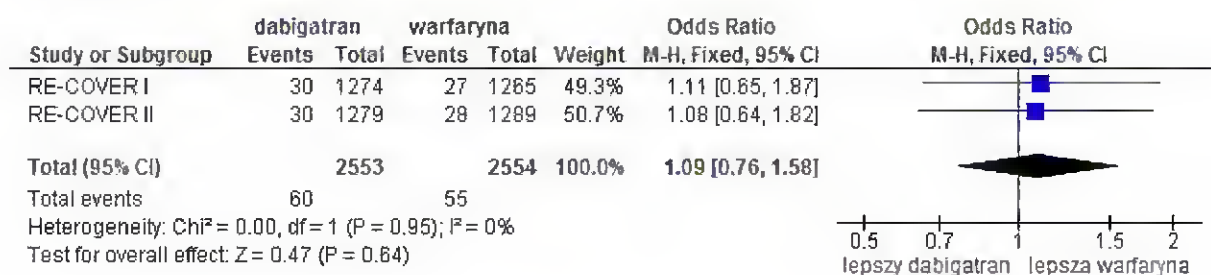
5.1.1.1.1 Nawrót żylny choroby zakrzepowo-zatorowej

Odsetek pacjentów z nawrotem żylny choroby zakrzepowo-zatorowej oceniano w dwóch badaniach porównujących dabigatran w dawce 150 mg dwa razy dziennie z antagonistami witaminy K: RE-COVER I i RE-COVER II. Wyniki analizowano w dwóch przedziałach czasowych: wyłącznie podczas badania oraz podczas badania wydłużonego o 30-dniowy okres obserwacji. W obu przypadkach w żadnym z badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie. Metaanaliza obu badań przeprowadzona dla dwóch przedziałów czasowych również wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą dabigatranu i warfaryny. Pozwala to wnioskować, że obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela i rysunki poniżej.

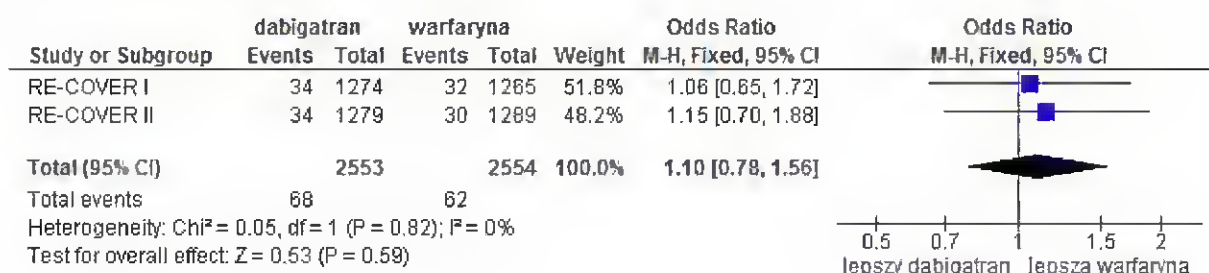
Tabela 20. Nawrót żylny choroby zakrzepowo-zatorowej – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Podczas badania						
RE-COVER I	1274	30 (2,4)	1265	27 (2,1)	1,11 (0,65; 1,87)	0,7079
RE-COVER II	1279	30 (2,3)	1289	28 (2,2)	1,08 (0,64; 1,82)	0,7676
Metaanaliza (fixed effect)					1,09 (0,76; 1,58)	0,64
Podczas badania i 30 dni obserwacji						
RE-COVER I	1274	34 (2,7)	1265	32 (2,5)	1,06 (0,65; 1,72)	0,8257
RE-COVER II	1279	34 (2,7)	1289	30 (2,3)	1,15 (0,70; 1,88)	0,5909
Metaanaliza (fixed effect)					1,10 (0,78; 1,56)	0,59

Rysunek 6. Nawrót żylny choroby zakrzepowo-zatorowej podczas badania – dabigatran vs warfaryna.



Rysunek 7. Nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas badania i 30 dni obserwacji – dabigatran vs warfaryna.



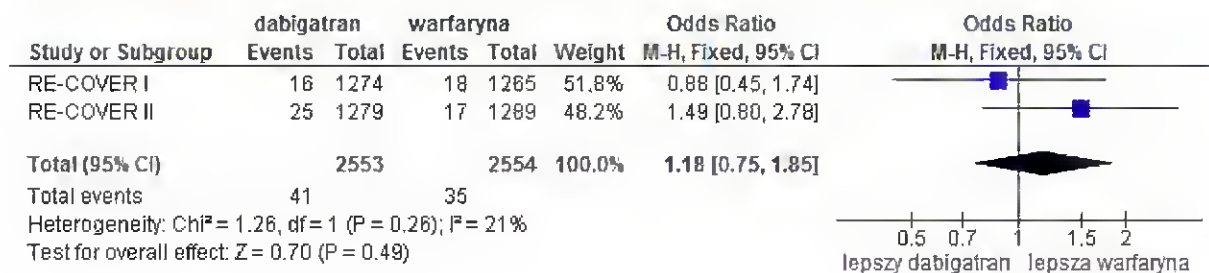
5.1.1.1.2 Objawowa zakrzepica żył głębokich

Nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zdefiniowanej jako objawowa zakrzepica żył głębokich oceniano w badaniach RE-COVER I i RE-COVER II. W żadnym z badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie. Metaanaliza obu badań również wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę a grupą warfaryny w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0, w związku z czym można uznać, że obie grupy są porównywalne pod względem występowania nawrotów objawowej zakrzepicy żył głębokich – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 21. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-COVER I	1274	16 (1,3)	1265	18 (1,4)	0,88 (0,45; 1,74)	0,7144
RE-COVER II	1279	25 (2,0)	1289	17 (1,3)	1,49 (0,80; 2,78)	0,2069
Metaanaliza (fixed effect)					1,18 (0,75; 1,85)	0,49

Rysunek 8. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs warfaryna.



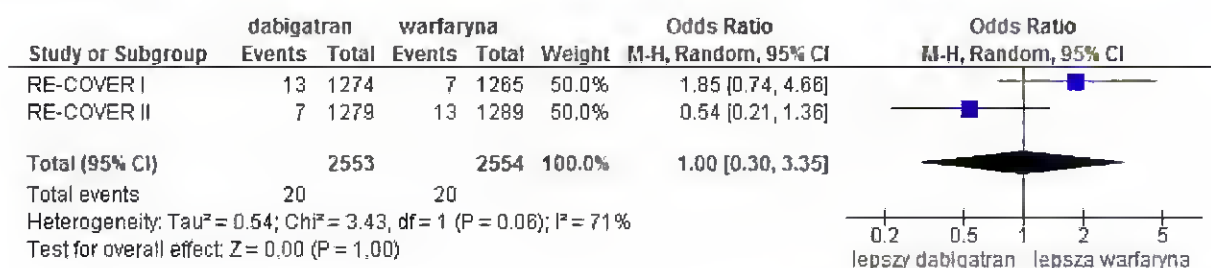
5.1.1.1.3 Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Częstość występowania objawowej zatorowości płucnej niezakończonej zgonem oceniano w dwóch badaniach porównujących dabigatran w dawce 150 mg dwa razy dziennie z warfaryną: RE-COVER I i RE-COVER II. W żadnym z badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Metaanaliza obu badań również nie uzyskała poziomu istotności statystycznej, w związku z czym można uznać, że obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 22. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-COVER I	1274	13 (1,0)	1265	7 (0,6)	1,85 (0,74; 4,66)	0,1900
RE-COVER II	1279	7 (0,5)	1289	13 (1,0)	0,54 (0,21; 1,36)	0,1905
Metaanaliza (random effect)					1,00 (0,30; 3,35)	1,00

Rysunek 9. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs warfaryna.



5.1.1.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo dabigatranu i warfaryny porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową;
- wszystkie zgony;
- poważne krwawienie;
- poważne lub klinicznie istotne krwawienie;
- jakiegokolwiek krwawienie
- zdarzenia niepożądane;

- poważne zdarzenia niepożądane;
- ostry zespół wieńcowy;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- częstość występowania dyspepsji;
- częstość występowania biegunki.

Czas prowadzenia terapii w obu badaniach (RE-COVER I i RE-COVER II) wyniósł 6 miesięcy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1.1.2.1 Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

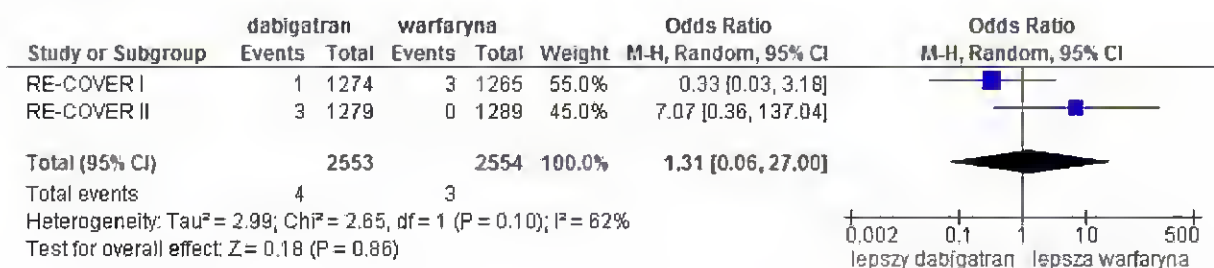
W badaniu RE-COVER I zgony związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową występowały nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy dziennie, niż w grupie warfaryny. W badaniu RE-COVER II otrzymano natomiast wynik nieistotny statystycznie na korzyść warfaryny. Metaanaliza obu badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 23. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-COVER I	1274	1 (0,1)	1265	3 (0,2)	0,33 (0,03; 3,18)	0,3379
RE-COVER II*	1279	3 (0,2)	1289	0 (0,0)	7,07 (0,36; 137,04)	0,1959
Metaanaliza (random effect)					1,31 (0,06; 27,00)	0,86

* w badaniu RE-COVER II zgony związane wyłącznie z zatorowością płucną

Rysunek 10. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs warfaryna.



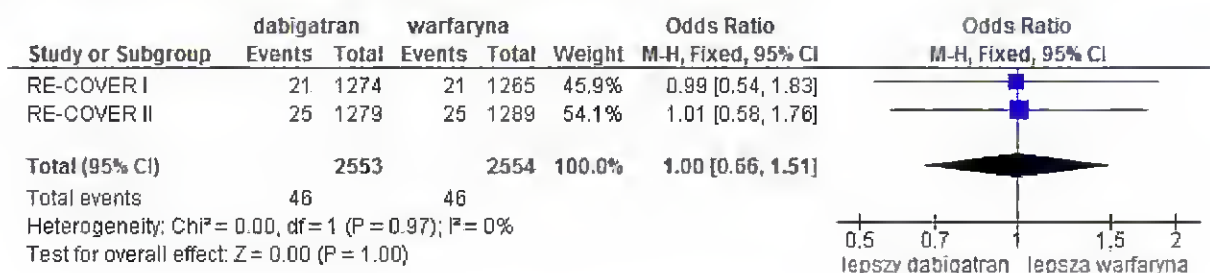
5.1.1.2.2 Wszystkie zgony

Częstość występowania wszystkich zgonów oceniano w badaniach RE-COVER I i RE-COVER II. W żadnym z badań z osobna, jak i w metaanalizie obu badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie, w związku z czym można uznać, że obie grupy są porównywalne pod względem częstości występowania wszystkich zgonów – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 24. Wszystkie zgony – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-COVER I	1274	21 (1,6)	1265	21 (1,7)	0,99 (0,54; 1,83)	0,9815
RE-COVER II	1279	25 (2,0)	1289	25 (1,9)	1,01 (0,58; 1,76)	0,9778
Metaanaliza (fixed effect)					1,00 (0,66; 1,51)	1,00

Rysunek 11. Wszystkie zgony – dabigatran vs warfaryna.



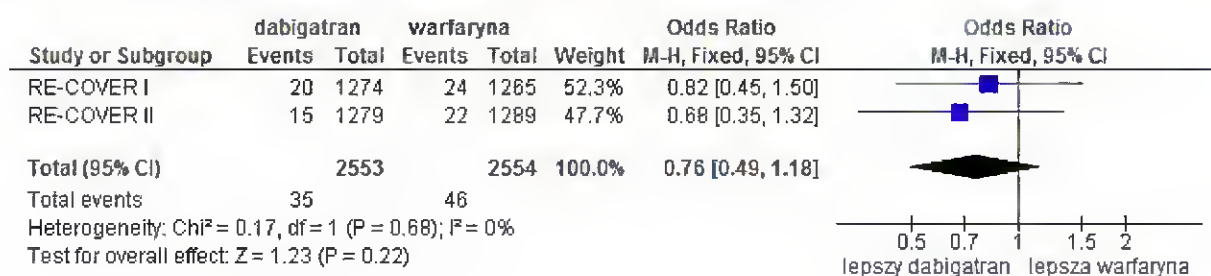
5.1.1.2.3 Poważne krwawienie

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło poważne krwawienie oceniano w badaniach RE-COVER I i RE-COVER II porównujących dabigatran w dawce 150 mg dwa razy dziennie, z warfaryną w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0. W każdym z badań odnotowano pomiędzy grupami nieistotną statystycznie różnicę na korzyść dabigatranu. Metaanaliza obu badań również dała wynik nieistotny statystycznie na korzyść grupy dabigatranu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 25. Poważne krwawienie – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-COVER I	1274	20 (1,6)	1265	24 (1,9)	0,82 (0,45; 1,50)	0,5280
RE-COVER II	1279	15 (1,2)	1289	22 (1,7)	0,68 (0,35; 1,32)	0,2590
Metaanaliza (fixed effect)					0,76 (0,49; 1,18)	0,22

Rysunek 12. Poważne krwawienie – dabigatran vs warfaryna.



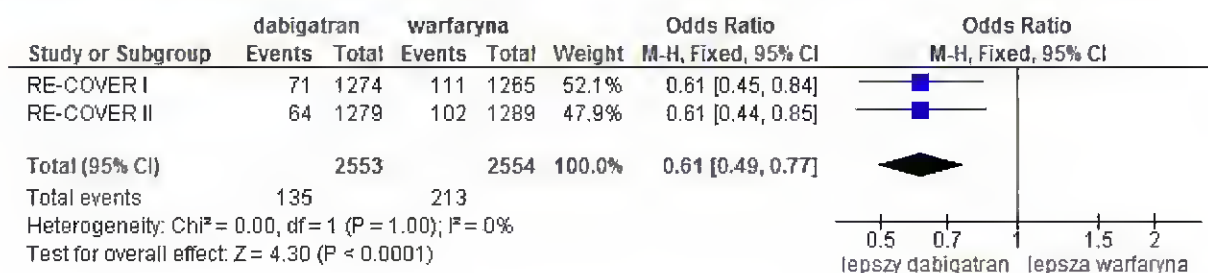
5.1.1.2.4 Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

W badaniu RE-COVER I i RE-COVER II oceniano częstość występowania poważnego lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia. W obu badaniach odnotowano istotny statystycznie wynik na korzyść dabigatranu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie rzadsze występowanie poważnego lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia w grupie dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 26. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-COVER I	1274	71 (5,6)	1265	111 (8,8)	0,61 (0,45; 0,84)	0,0019	31,23 (19,2; 83,5)
RE-COVER II	1279	64 (5,0)	1289	102 (7,9)	0,61 (0,44; 0,85)	0,0029	34,37 (20,8; 98,8)
Metaanaliza (fixed effect)					0,61 (0,49; 0,77)	<0,0001	32,74 (22,6; 59,7)

Rysunek 13. Poważne lub klinicznie istotne krwawienie – dabigatran vs warfaryna.



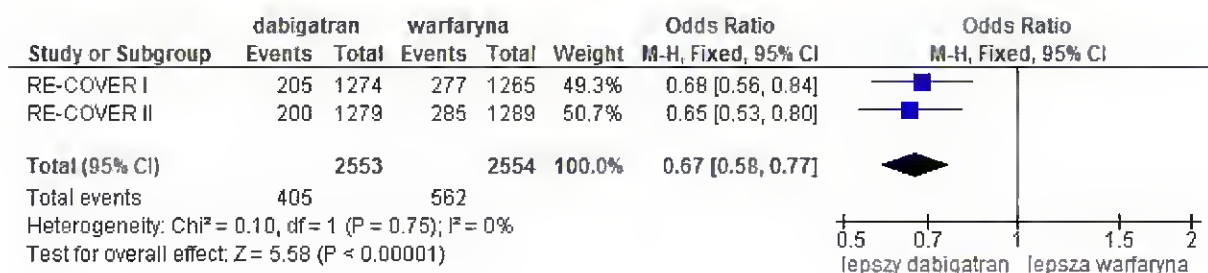
5.1.1.2.5 Jakiegokolwiek krwawienie

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek krwawienie oceniano w dwóch badaniach porównujących dabigatran z warfaryną. W każdym z tych badań odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść dabigatranu. Metaanaliza badania RE-COVER I i RE-COVER II wykazała istotnie statystycznie rzadsze występowanie jakiegokolwiek krwawień w grupie dabigatranu w odniesieniu do grupy warfaryny – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 27. Jakiegokolwiek krwawienie – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-COVER I	1274	205 (16,1)	1265	277 (21,9)	0,68 (0,56; 0,84)	0,0002	17,22 (11,3; 36,2)
RE-COVER II	1279	200 (15,6)	1289	285 (22,1)	0,65 (0,53; 0,80)	<0,0001	15,45 (10,5; 28,9)
Metaanaliza (fixed effect)					0,67 (0,58; 0,77)	<0,0001	16,28 (12,1; 25,0)

Rysunek 14. Jakiegokolwiek krwawienie – dabigatran vs warfaryna.



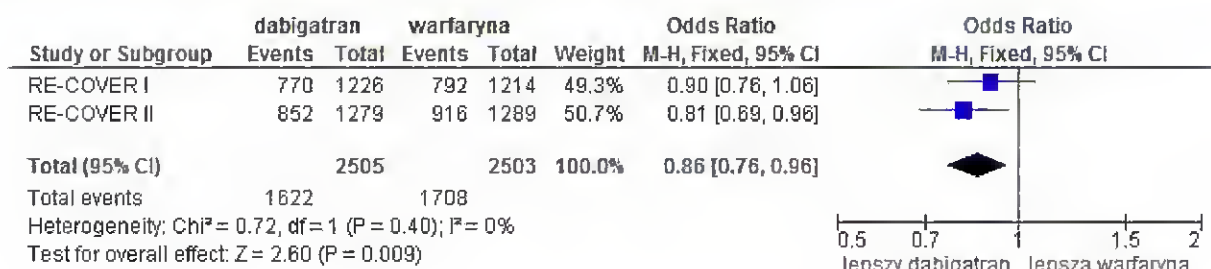
5.1.1.2.7 Zdarzenia niepożądane

Metaanaliza badań RE-COVER I i RE-COVER II pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykazała istotnie statystycznie rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do grupy warfaryny – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p	NNT# (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-COVER I	1226	770 (62,8)	1214	792 (65,2)	0,90 (0,76; 1,06)	0,2106	-
RE-COVER II	1279	852 (66,6)	1289	916 (71,1)	0,81 (0,69; 0,96)	0,0150	22,48 (12,5; 115,0)
Metaanaliza (fixed effect)					0,86 (0,76; 0,96)	0,009	28,85 (16,5; 116,7)

Rysunek 15. Zdarzenia niepożądane – dabigatran vs warfaryna.



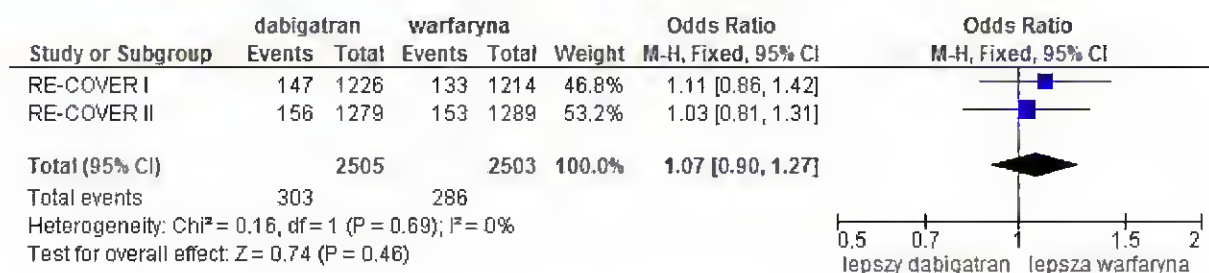
5.1.1.2.8 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie dabigatranu i w grupie warfaryny – różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 29. Poważne zdarzenia niepożądane – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-COVER I	1226	147 (12,0)	1214	133 (11,0)	1,11 (0,86; 1,42)	0,4228
RE-COVER II	1279	156 (12,2)	1289	153 (11,9)	1,03 (0,81; 1,31)	0,7988
Metaanaliza (fixed effect)					1,07 (0,90; 1,27)	0,46

Rysunek 16. Poważne zdarzenia niepożądane – dabigatran vs warfaryna.



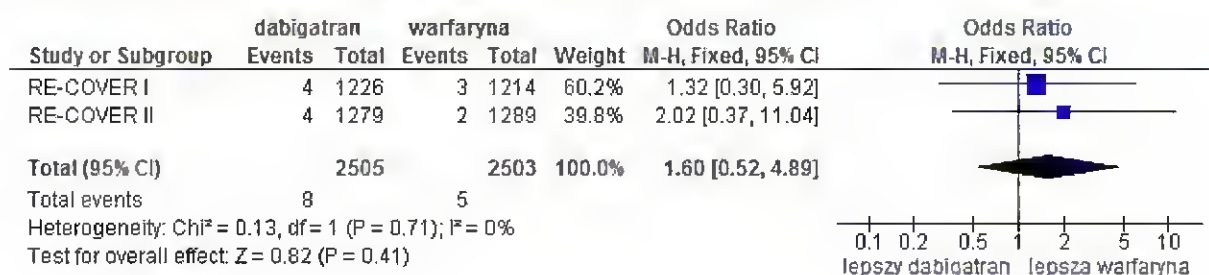
5.1.1.2.9 Ostry zespół wieńcowy

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych objawiających się w postaci ostrego zespołu wieńcowego oceniano w badaniu RE-COVER I i RE-COVER II. W żadnym z badań z osobna, jak i w metaanalizie obu badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie, w związku z czym można uznać, że obie grupy są porównywalne pod względem częstości występowania ostrego zespołu wieńcowego – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 30. Ostry zespół wieńcowy – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-COVER I	1226	4 (0,3)	1214	3 (0,2)	1,32 (0,30; 5,92)	0,7156
RE-COVER II	1279	4 (0,3)	1289	2 (0,2)	2,02 (0,37; 11,04)	0,4177
Metaanaliza (fixed effect)					1,60 (0,52; 4,89)	0,41

Rysunek 17. Ostry zespół wieńcowy – dabigatran vs warfaryna.



5.1.1.2.10 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

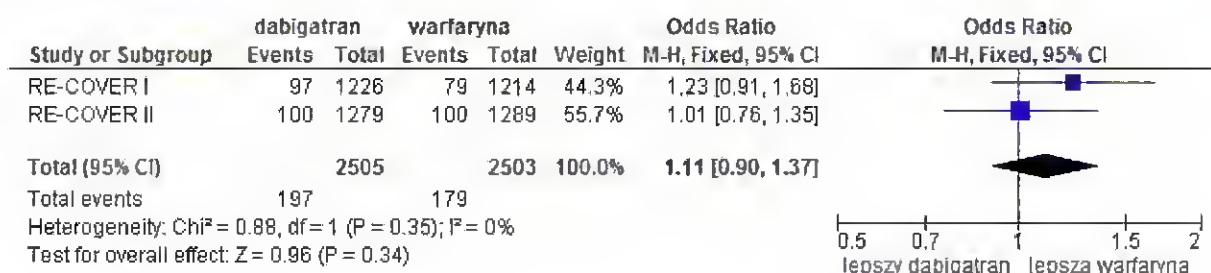
W badaniu RE-COVER I i RE-COVER II oceniano częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W żadnym z badań nie uzyskano wyniku istotnego

statystycznie. Metaanaliza obu badań wykazała wynik nieistotny statystycznie, co pozwala wnioskować, że częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupą dabigatranu a grupą warfaryny – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 31. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-COVER I	1226	97 (7,9)	1214	79 (6,5)	1,23 (0,91; 1,68)	0,1806
RE-COVER II	1279	100 (7,8)	1289	100 (7,8)	1,01 (0,76; 1,35)	0,9543
Metaanaliza (fixed effect)					1,11 (0,90; 1,37)	0,34

Rysunek 18. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – dabigatran vs warfaryna.



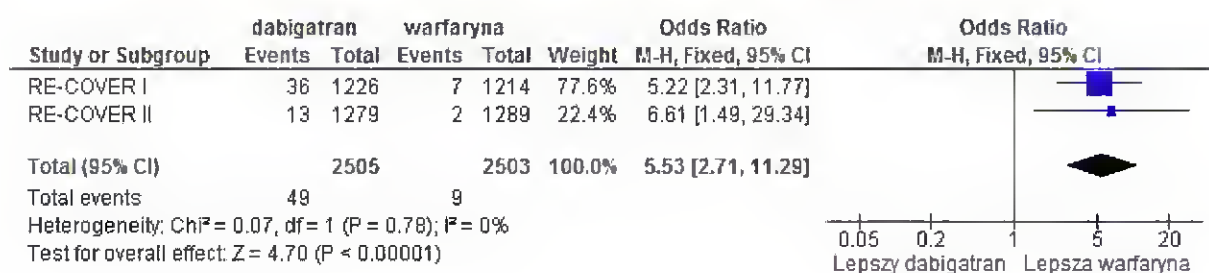
5.1.1.2.11 Częstość występowania dyspepsji

W badaniu RE-COVER I i RE-COVER II oceniano częstość występowania dyspepsji. W obu badaniach uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść dabigatranu. Metaanaliza obu badań również wykazała wynik istotny statystycznie, wskazujący na większą częstość występowania dyspepsji w grupie dabigatranu w odniesieniu do grupy warfaryny – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 32. Częstość występowania dyspepsji – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-COVER I	1226	36 (2,9)	1214	7 (0,6)	5,22 (2,31; 11,77)	0,0001	42,38 (29,4; 75,6)
RE-COVER II	1279	13 (1,0)	1289	2 (0,2)	6,61 (1,49; 29,34)	0,0130	116,11 (68,9; 368,9)
Metaanaliza (fixed effect)					5,53 (2,71; 11,29)	<0,0001	63,99 (n.a.; n.a.)

Rysunek 19. Częstość występowania dyspepsji – dabigatran vs warfaryna.



5.1.1.2.12 Częstość występowania biegunki

Częstość występowania biegunki oceniono wyłącznie w badaniu RE-COVER I. Uzyskano wynik porównania nieistotny statystycznie, co pozwala wnioskować, że częstość występowania biegunki była porównywalna między grupą dabigatranu a grupą warfaryny – patrz tabela poniżej.

Tabela 33. Częstość występowania biegunki – dabigatran vs warfaryna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-COVER I	1226	13* (1,0)	1214	2* (0,2)	1,35 (0,86; 2,12)	0,1885

* Wyliczone z wartości procentowych.

5.1.2 Dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla dabigatranu:
 - RE-COVER I;
 - RE-COVER II;

- dla rywaroksabanu:
 - EINSTEIN-DVT;
 - EINSTEIN-PE.

Dane dotyczą tylko dawki dabigatranu 300 mg na dobę. Nie zidentyfikowano danych (RCT) dotyczących zastosowania dabigatranu w zarejestrowanej dawce 220 mg na dobę w niniejszym wskazaniu.

Analizowane grupy były porównywalne pod względem większości punktów zawartych w wyjściowej charakterystyce demograficznej populacji, tj. wiek, BMI, czynna choroba nowotworowa oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie – patrz aneks 5. Obie grupy różniły się natomiast pod względem odsetka pacjentów ze zdiagnozowaną zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną w momencie włączenia do badania:

- zakrzepica żył głębokich:
 - dabigatran – 77,6%;
 - rywaroksaban – 55,7%;
- zatorowość płucna:
 - dabigatran – 31,1%;
 - rywaroksaban – 58,0%.

Może to mieć szczególne znaczenie w przypadku punktów końcowych dotyczących zgonów w chorobie zakrzepowo-zatorowej. Szacuje się bowiem, że 5 lat po epizodzie ZŻG bez ZP przeżywa 72% chorych, natomiast z ZP tylko 40%.²

Wyniki porównań bezpośrednich rywaroksabanu i antagonistów witaminy K dla poszczególnych punktów końcowych, wykorzystanych na użytek porównania pośredniego zestawiono w aneksie 13 do niniejszej analizy.

5.1.2.1 Skuteczność

Skuteczność dabigatranu i rywaroksabanu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- nawrót żylny choroby zakrzepowo-zatorowej;
- objawowa zakrzepica żył głębokich;
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.1.2.1.1 Nawrót żylny choroby zakrzepowo-zatorowej

Leczenie przeciwkrzepliwe dabigatranem nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania nawrotów żylny choroby zakrzepowo-zatorowej w stosunku do leczenia przeciwkrzepliwego rywaroksabanem – patrz tabela poniżej.

W badaniach porównujących rywaroksaban z antagonistami witaminy K brak było oceny częstości występowania nawrotów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po upływie dodatkowych 30 dni od ukończenia badania, która miała miejsce w badaniach dla dabigatranu. W związku z powyższym zdecydowano, aby na potrzeby porównania pośredniego przedstawić wyniki dla dabigatranu uzyskane pod koniec trwania badania, a nie 30 dni po jego zakończeniu, co jest bardziej zgodne z metodą oceny tego punktu w badaniach dla rywaroksabanu.

Tabela 34. Nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,31 (0,06; 27,00)	0,90 (0,67; 1,21)	1,22 (0,76; 1,95)

5.1.2.1.2 Objawowa zakrzepica żył głębokich

Różnica w odsetku pacjentów, u których zdiagnozowano nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zdefiniowanej jako objawowa zakrzepica żył głębokich, była nieistotna statystycznie, co wskazuje na porównywalną skuteczność dabigatranu oraz rywaroksabanu pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 35. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,18 (0,75; 1,85)	0,71 (0,45; 1,11)	1,66 (0,88; 3,15)

5.1.2.1.3 Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Odnotowano nieistotną statystycznie różnicę na korzyść dabigatranu pod względem częstości występowania objawowej zatorowości płucnej – patrz tabela poniżej.

Tabela 36. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,00 (0,30; 3,35)	1,13 (0,73; 1,76)	0,89 (0,24; 3,20)

5.1.2.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo dabigatranu i rywaroksabanu porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową;
- wszystkie zgony;
- poważne krwawienie;
- poważne lub klinicznie istotne krwawienie,
- zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1.2.2.1 Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

Zgony związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową występowały z porównywalną częstością w grupie dabigatranu oraz rywaroksabanu – patrz tabela poniżej.

Tabela 37. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,31 (0,06; 27,00)	0,85 (0,29; 2,54)	1,54 (0,06; 39,42)

5.1.2.2.2 Wszystkie zgony

Częstość wszystkich zgonów w grupie otrzymującej dabigatran była porównywalna z tą obserwowaną w grupie rywaroksabanu – patrz tabela poniżej.

Tabela 38. Wszystkie zgony – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,00 (0,66; 1,51)	0,97 (0,73; 1,28)	1,04 (0,63; 1,71)

5.1.2.2.3 Poważne krwawienie

Różnica w odsetku pacjentów, u których wystąpiło poważne krwawienie była nieistotna statystycznie, co wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa dabigatranu oraz rywaroksabanu pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 39. Poważne krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
0,76 (0,49; 1,18)	0,55 (0,37; 0,81)	1,38 (0,76; 2,49)

5.1.2.2.4 Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Odnotowano istotną statystycznie różnicę pod względem częstości występowania poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień pomiędzy grupą dabigatranu i grupą rywaroksabanu na korzyść grupy dabigatranu – patrz tabela poniżej.

Tabela 40. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
0,61 (0,49; 0,77)	0,93 (0,81; 1,08)	0,66 (0,50; 0,86)

5.1.2.2.5 Zdarzenia niepożądane

Odnotowano istotną statystycznie różnicę pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych na korzyść dabigatranu – patrz tabela poniżej.

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
0,86 (0,76; 0,96)	1,03 (0,94; 1,14)	0,83 (0,71; 0,97)

5.1.2.2.6 Poważne zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą dabigatranu i grupą rywaroksabanu – patrz tabela poniżej.

Tabela 42. Poważne zdarzenia niepożądane – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,07 (0,90; 1,27)	0,95 (0,85; 1,07)	1,12 (0,91; 1,38)

5.1.2.2.7 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Odnotowano nieistotną statystycznie różnicę na korzyść grupy dabigatranu pod względem częstości występowania przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – patrz tabela poniżej.

Tabela 43. Przerwanie leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,11 (0,9; 1,37)	1,16 (0,95; 1,42)	0,96 (0,71; 1,28)

5.1.3 Dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla dabigatranu:
 - RE-COVER I;

- RE-COVER II;
- dla heparyn drobnocząsteczkowych:
 - Pini 1994;
 - Das 1996;
 - Lopaciuk 1999;
 - Veiga 2000;
 - Lopez-Beret 2001;
 - Beckman 2003;
 - Kucher 2005.

W poniższej tabeli przedstawiono rodzaj zastosowanej heparyny drobnocząsteczkowej oraz rodzaj antagonisty witaminy K zastosowanego jako komparator dla heparyny drobnocząsteczkowej. Szczegółowo opis zastosowanych schematów terapeutycznych, w tym dawkowanie oraz rodzaj terapii wstępnej, przedstawiono w aneksie 12 do niniejszej analizy.

Tabela 44. Rodzaje interwencji i komparatorów w badaniach porównujących heparyny drobnocząsteczkowe z antagonistami witaminy K.

Badanie	Interwencja	Komparator
Pini 1994	enoksaparyna	warfaryna
Das 1996	dalteparyna	warfaryna
Lopaciuk 199	nadroparyna	acenokumarol
Veiga 2000	enoksaparyna	acenokumarol
Lopez-Beret 2001	nadroparyna	warfaryna
Beckman 2003	enoksaparyna	warfaryna
Kucher 2005	enoksaparyna	warfaryna

Przyjęto, że obaj antagoniści witaminy K refundowani w Polsce, tj. warfaryna i acenokumarol stanowią pochodne 4-hydroksykumaryny i w związku z tym mają porównywalne właściwości.³⁰ Analogiczne założenie o porównywalności preparatów przyjęto w stosunku do trzech heparyn drobnocząsteczkowych refundowanych w Polsce (enoksaparyny, nadroparyny i dalteparyny). Na tej podstawie przyjęto, że włączone badania można ze sobą porównać.

Czas obserwacji w obu badaniach (RE-COVER I i RE-COVER II) wynosił 6 miesięcy. W badaniach Beckman 2003 i Kucher 2005 czas obserwacji określono jako 90 dni, w badaniu Das 1996 – jako 3 miesiące, w badaniach Pini 1994 i Lopaciuk 1999 – jako 3 miesiące + dodatkowe 9 miesięcy, w badaniu Veiga 2000 – jako 3 miesiące + dodatkowy rok, natomiast w badaniu Lopez-Beret 2001 – jako 3 lub 6 miesięcy + odpowiednio dodatkowe 9 lub 6 miesięcy.

Analizowane grupy były porównywalne pod względem większości punktów zawartych w wyjściowej charakterystyce demograficznej populacji, tj. wiek, BMI, czynna choroba nowotworowa oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie – patrz aneks 5. Obie grupy różniły się natomiast pod względem odsetka pacjentów ze zdiagnozowaną zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną w momencie włączenia do badania. W pięciu badaniach: Pini 1994, Das 1996, Lopaciuk 1999, Veiga 2000 oraz Lopez-Beret 2001, u wszystkich włączonych do badania pacjentów zdiagnozowano zakrzepicę żył głębokich. W przypadku badania Beckman 2003 badaną populację stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną zatorowością płucną, a w badaniu Kucher 2005 pacjenci z takim rozpoznaniem stanowili większość. Taka heterogeniczność badanej populacji może mieć szczególne znaczenie w przypadku punktów końcowych dotyczących zgonów w chorobie zakrzepowo-zatorowej. Szacuje się bowiem, że 5 lat po epizodzie ZZG bez ZP przeżywa 72% chorych, natomiast z ZP tylko 40%.²

Wyniki porównań bezpośrednich heparyn drobnocząsteczkowych i antagonistów witaminy K dla poszczególnych punktów końcowych, wykorzystanych na użytek porównania pośredniego zestawiono w aneksie 14 do niniejszej analizy.

5.1.3.1 Skuteczność

Skuteczność dabigatranu i heparyn drobnocząsteczkowych porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- nawrót żylny choroby zakrzepowo-zatorowej;
- objawowa zakrzepica żył głębokich;
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.1.3.1.1 Nawrót żylny choroby zakrzepowo-zatorowej

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla dabigatranu:
 - RE-COVER I;
 - RE-COVER II;
- dla heparyn drobnocząsteczkowych:
 - Pini 1994;
 - Das 1996 (tylko podczas badania);
 - Lopaciuk 1999;
 - Veiga 2000;
 - Lopez-Beret 2001 (tylko podczas badania);
 - Beckman 2003 (tylko podczas badania).

Odsetek pacjentów z nawrotem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oceniano wyłącznie podczas badania ze względu na dużą rozbieżność okresu badania wydłużonego o okres obserwacji (30 dni dla dabigatranu, 9 miesięcy dla heparyn drobnocząsteczkowych). Częstość nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w grupie otrzymującej dabigatran była porównywalna z tą obserwowaną w grupie heparyn drobnocząsteczkowych – patrz tabela poniżej.

Tabela 45. Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Heparyny drobnocząsteczkowe vs VKA	Dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe
Podczas badania		
1,09 (0,76; 1,58)	0,87 (0,46; 1,62)	1,34 (0,63; 2,83)

5.1.3.1.2 Objawowa zakrzepica żył głębokich

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla dabigatranu:
 - RE-COVER I;
 - RE-COVER II;
- dla heparyn drobnocząsteczkowych:
 - Pini 1994;
 - Lopaciuk 1999;
 - Veiga 2000;
 - Lopez-Beret 2001;
 - Kucher 2005.

Różnica w odsetku pacjentów, u których zdiagnozowano nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zdefiniowanej jako objawowa zakrzepica żył głębokich, była nieistotna statystycznie, co wskazuje na porównywalną skuteczność dabigatranu oraz heparyn drobnocząsteczkowych pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 46. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Heparyny drobnocząsteczkowe vs VKA	Dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe
1,18 (0,75; 1,85)	0,72 (0,33; 1,56)	1,63 (0,66; 4,01)

5.1.3.1.3 Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla dabigatranu:
 - RE-COVER I;
 - RE-COVER II;
- dla heparyn drobnocząsteczkowych:
 - Pini 1994;
 - Das 1996;
 - Lopaciuk 1999;
 - Veiga 2000;
 - Kucher 2005.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pod względem częstości występowania objawowej zatorowości płucnej niezakończonych zgonem pomiędzy grupą dabigatranu i grupą heparyn drobnocząsteczkowych – patrz tabela poniżej.

Tabela 47. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Heparyny drobnocząsteczkowe vs VKA	Dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe
1,00 (0,3; 3,35)	0,81 (0,24; 2,69)	1,23 (0,22; 6,76)

5.1.3.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo dabigatranu i heparyn drobnocząsteczkowych porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową;
- wszystkie zgony;

- poważne krwawienie;
- jakiegokolwiek krwawienie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

W badaniach dla heparyn drobnocząsteczkowych nie raportowano punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa leczenia, takich jak zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, ostry zespół wieńcowy, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, stąd niemożliwe było przeprowadzenie porównań pośrednich w zakresie powyższych punktów końcowych.

5.1.3.2.1 Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla dabigatranu:
 - RE-COVER I;
 - RE-COVER II;
- dla heparyn drobnocząsteczkowych:
 - Pini 1994;
 - Das 1996;
 - Lopaciuk 1999;
 - Veiga 2000.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pod względem częstości występowania zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową pomiędzy grupą dabigatranu i grupą heparyn drobnocząsteczkowych – patrz tabela poniżej.

Tabela 48. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Heparyny drobnocząsteczkowe vs VKA	Dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe
1,31 (0,06; 27,19)	0,32 (0,03; 3,15)	4,05 (0,09; 182,87)

5.1.3.2.2 Wszystkie zgony

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla dabigatranu:
 - RE-COVER I;
 - RE-COVER II;

- dla heparyn drobnocząsteczkowych:
 - Pini 1994;
 - Das 1996;
 - Lopaciuk 1999;
 - Veiga 2000;
 - Lopez-Beret 2001;

Odnotowano nieistotną statystycznie różnicę na korzyść dabigatranu pod względem częstości występowania wszystkich zgonów – patrz tabela poniżej.

Tabela 49. Wszystkie zgony – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Heparyny drobnocząsteczkowe vs VKA	Dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe
1,00 (0,67; 1,51)	1,23 (0,63; 2,42)	0,81 (0,37; 1,80)

5.1.3.2.3 Poważne krwawienie

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla dabigatranu:
 - RE-COVER I;
 - RE-COVER II;
- dla heparyn drobnocząsteczkowych:
 - Pini 1994;
 - Lopaciuk 1999;
 - Veiga 2000;
 - Lopez-Beret 2001;
 - Beckman 2003;
 - Kucher 2005.

Różnica w odsetku pacjentów, u których wystąpiło poważne krwawienie była nieistotna statystycznie, co wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa dabigatranu oraz heparyn drobnocząsteczkowych pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 50. Poważne krwawienie – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Heparyny drobnocząsteczkowe vs VKA	Dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe
0,76 (0,49; 1,18)	0,40 (0,15; 1,07)	1,90 (0,65; 5,55)

5.1.3.2.4 Jakiegokolwiek krwawienie

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla dabigatranu:
 - RE-COVER I;
 - RE-COVER II;
- dla heparyn drobnocząsteczkowych:
 - Pini 1994;
 - Das 1996;
 - Lopaciuk 1999;
 - Veiga 2000;
 - Lopez-Beret 2001;
 - Kucher 2005.

Odnotowano istotną statystycznie różnicę pod względem częstotliwości występowania jakiegokolwiek krwawienia na niekorzyść grupy dabigatranu, w której wystąpiło istotnie statystycznie więcej przypadków krwawienia z jakiegokolwiek przyczyny – patrz tabela poniżej.

Tabela 51. Jakiegokolwiek krwawienie – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Heparyny drobnocząsteczkowe vs VKA	Dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe
0,67 (0,58; 0,77)	0,34 (0,18; 0,64)	1,97 (1,03; 3,74)

5.2 Profilaktyka wtórna

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie

zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Wtórna profilaktykę należy wdrożyć u każdego pacjenta po przebytej ZŻG i u każdego chorego po przebytej ZP. U chorych, którzy wybierają przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwe, będące podstawową formą profilaktyki wtórnej, sugerowane jest leczenie tym samym lekiem przeciwkrzepliwym, który stosowano w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.⁹ Z tego względu, w profilaktyce wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej wybrano te same komparatory, co w leczeniu objawowym:

- heparyny drobnocząsteczkowe (dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna),
- antagoniści witaminy K (warfaryna i acenokumarol),
- rywaroksaban.

Komparatory te są preparatami z wyboru w warunkach polskiej opieki zdrowotnej, refundowane refundowanymi w profilaktyce wtórnej ŻChZZ przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Nie zidentyfikowano jednak badań, które dotyczyłyby zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce wtórnej ŻChZZ, stąd komparatory dla dabigatranu ograniczają się do rywaroksabanu oraz antagonistów witaminy K.

Znaczna częstość krwawień istotnie zmniejsza korzyść z długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego ŻChZZ. Z tego względu, w celu rozważenia bilansu korzyści i ryzyka stosowania przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego, dodatkowym komparatorem w profilaktyce wtórnej ŻChZZ będzie placebo.^{8,9}

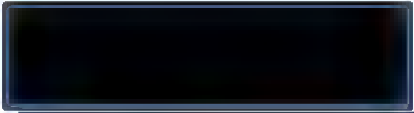
W przypadku profilaktyki wtórnej żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, dabigatran porównano bezpośrednio z warfaryną i placebo, a pośrednio z rywaroksabanem. W przypadku każdego porównania analizowano leki pod względem następujących punktów końcowych:

Pod względem skuteczności:

- nawrót żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej;
- objawowa zakrzepica żył głębokich;
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.

Pod względem bezpieczeństwa:

- zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową;

- 
-
- wszystkie zgony;
 - poważne krwawienie;
 - poważne lub klinicznie istotne krwawienie;
 - jakiegokolwiek krwawienie.
 - zdarzenia niepożądane;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - ostry zespół wieńcowy;
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Za klinicznie istotne mniejsze krwawienie uważane jest zdarzenie, w którym zostanie spełnione co najmniej jedno z poniższych kryteriów*:

- spontaniczny krwiak skórny o rozmiarze co najmniej 25 cm;
- spontaniczne krwawienie z nosa trwające dłużej niż 5 minut;
- krwimocz makroskopowy, spontaniczny lub wynikający ze stosowanej terapii, trwający dłużej niż 24h;
- spontaniczne krwawienie z odbytu (stwierdzone nie tylko na podstawie śladów krwi na papierze toaletowym);
- krwawienie z dziąseł trwające dłużej niż 5 minut;
- krwawienie prowadzące do hospitalizacji lub wymagające zabiegu operacyjnego;
- krwawienie prowadzące do transfuzji mniej niż 2 jednostek krwi lub krwinek czerwonych;
- każde inne krwawienie uznane za klinicznie istotne przez badacza.

5.2.1 Dabigatran vs warfaryna

Do porównania zakwalifikowano jedno badanie porównujące dabigatran z warfaryną – badanie RE-MEDY. W badaniu dabigatran stosowany był wyłącznie w dawce 150 mg 2 razy dziennie. Nie zidentyfikowano badań dotyczących zarejestrowanej dawki 220 mg na dobę.

5.2.1.1 Skuteczność

Skuteczność dabigatranu i warfaryny porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej;
- objawowa zakrzepica żył głębokich;
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.

* Kryteria na podstawie suplementu dołączonego do badania RE-COVER I.

Czas stosowania leczenia we włączonym badaniu wynosił od 6 do 36 miesięcy (w publikacji dotyczącej badania przedstawiono jedynie wyniki dla grupy pacjentów przyjmujących lek przez okres 18 miesięcy).

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.2.1.1.1 Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Grupy dabigatranu i warfaryny były porównywalne pod względem prawdopodobieństwa nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – patrz tabela poniżej.

Tabela 52. Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-MEDY	1430	26 (1,8)	1426	18 (1,3)	1,45 (0,79; 2,65)	0,2303

5.2.1.1.2 Objawowa zakrzepica żył głębokich

Objawowa zakrzepica żył głębokich występowała z porównywalną częstością zarówno w grupie dabigatranu, jak i w grupie warfaryny stosowanych w ramach profilaktyki wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – patrz tabela poniżej.

Tabela 53. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-MEDY	1430	17 (1,2)	1426	13 (0,9)	1,31 (0,63; 2,70)	0,4689

5.2.1.1.3 Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem występowała z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach badania RE-MEDY – grupie dabigatranu i grupie warfaryny – patrz tabela poniżej.

Tabela 54. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-MEDY	1430	10 (0,7)	1426	5 (0,4)	2,00 (0,68; 5,87)	0,2063

5.2.1.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo dabigatranu i warfaryny porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową;
- wszystkie zgony;
- poważne krwawienie;
- poważne lub klinicznie istotne krwawienie;
- jakiegokolwiek krwawienie zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- ostry zespół wieńcowy;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Czas stosowania leczenia we włączonym badaniu wynosił od 6 do 36 miesięcy (w publikacji dotyczącej badania przedstawiono jedynie wyniki dla grupy pacjentów przyjmujących lek przez okres 18 miesięcy).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1.2.1 Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

Zgony związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową występowały z porównywalną częstością w grupie dabigatranu i warfaryny i w obu grupach zdarzały się rzadko: odnotowano po 1 zgonie (0,1% wszystkich włączonych pacjentów) w każdej z grup – patrz poniższa tabela.

Tabela 55. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-MEDY	1430	1 (0,1)	1426	1 (0,1)	1,00 (0,06; 15,96)	0,9984

5.2.1.2.2 Wszystkie zgony

Zgony z jakiegokolwiek przyczyny występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach badania RE-MEDY – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą dabigatranu a grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 56. Wszystkie zgony – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-MEDY	1430	17 (1,2)	1426	19 (1,3)	0,89 (0,46; 1,72)	0,7311

5.2.1.2.3 Poważne krwawienie

Poważne krwawienia występowały rzadziej w grupie dabigatranu w porównaniu do grupy warfaryny stosowanych w ramach profilaktyki wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej – wynik był na granicy istotności statystycznej – patrz tabela poniżej.

Tabela 57. Poważne krwawienie – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-MEDY	1430	13 (0,9)	1426	25 (1,8)	0,51 (0,26; 1,01)	0,0531

5.2.1.2.4 Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie dabigatranu stosowanego w ramach profilaktyki wtórnej w porównaniu do warfaryny stosowanej jako profilaktyka wtórna – patrz tabela poniżej.

Tabela 58. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-MEDY	1430	80 (5,6)	1426	145 (10,2)	0,52 (0,39; 0,70)	<0,0001	21,86 (15,3; 38,4)

5.2.1.2.5 Jakiegokolwiek krwawienie

Jakiegokolwiek krwawienia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie dabigatranu w porównaniu do grupy warfaryny stosowanych w prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – patrz tabela poniżej.

Tabela 59. Jakiegokolwiek krwawienie – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-MEDY	1430	227 (19,4)	1426	373 (26,2)	0,68 (0,57; 0,81)	<0,0001	14,74 (10,1; 26,9)

5.2.1.2.6 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej wśród pacjentów przyjmujących dabigatran w porównaniu do pacjentów otrzymujących warfarynę – patrz poniższa tabela.

Tabela 60. Zdarzenia niepożądane – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-MEDY	1430	1029 (72,0)	1426	1010 (98,4)	0,04 (0,02; 0,07)	<0,0001	3,78 (3,5; 4,2)

5.2.1.2.7 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane odnotowywano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie pacjentów otrzymujących dabigatran w porównaniu z przyjmującymi warfarynę – patrz tabela poniżej.

Tabela 61. Poważne zdarzenia niepożądane – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-MEDY	1430	227 (15,9)	1426	224 (21,8)	0,68 (0,55; 0,83)	0,0002	16,78 (11,0; 35,7)

5.2.1.2.8 Ostry zespół wieńcowy

Ostry zespół wieńcowy w czasie prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej występuje z porównywalną częstością w grupie dabigatranu i warfaryny w badaniu RE-MEDY – patrz tabela poniżej.

Tabela 62. Ostry zespół wieńcowy – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-MEDY	1430	13 (0,9)	1426	3 (0,3)	3,13 (0,89; 11,01)	0,0756

5.2.1.2.9 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Leczenie było przerywane z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach badania RE-MEDY. Porównaj poniższa tabela.

Tabela 63. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Warfaryna		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-MEDY	1430	145 (10,1)	1426	126 (8,8)	1,16 (0,91; 1,50)	0,2348

5.2.2 Dabigatran vs placebo

Do porównania włączono jedno badanie porównujące dabigatran z placebo – RE-SONATE. Badanie dotyczyło dawki dabigatranu 150 mg 2 razy dziennie. Nie zidentyfikowano badań dotyczących zarejestrowanej dawki 220 mg na dobę.

5.2.2.1 Skuteczność

Skuteczność dabigatranu i placebo porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej;
- objawowa zakrzepica żył głębokich;
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.

Horyzont obserwacji we włączonym badaniu RE-SONATE wynosił 6 miesięcy.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.2.2.1.1 Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej następował istotnie statystycznie częściej w grupie placebo w porównaniu do grupy dabigatranu, w której takich przypadków odnotowano zaledwie 3 (0,4% pacjentów) – patrz tabela poniżej.

Tabela 64. Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-SONATE	681	3 (0,4)	662	37 (5,6)	0,07 (0,02; 0,24)	<0,0001	19,42 (14,4; 30,0)

5.2.2.1.2 Objawowa zakrzepica żył głębokich

Objawowa zakrzepica żył głębokich występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie dabigatranu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 65. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-SONATE	681	2 (0,3)	662	22 (3,3)	0,09 (0,02; 0,37)	0,0009	33,01 (22,5; 62,3)

5.2.2.1.3 Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Objawowa zatorowość płucna, która nie zakończyła się zgonem występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród pacjentów przyjmujących w ramach prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej dabigatran niż warfarynę. Szczegółowy wyniki porównania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-SONATE	681	1 (0,1)	662	14 (2,1)	0,07 (0,01; 0,52)	0,0095	50,81 (32,2; 119,8)

5.2.2.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo dabigatranu i placebo porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową;
- wszystkie zgony;
- poważne krwawienie;
- poważne lub klinicznie istotne krwawienie;
- jakiegokolwiek krwawienie zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- ostry zespół wieńcowy;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Czas obserwacji w badaniu RE-SONATE wynosił 6 miesięcy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.2.2.1 Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

W żadnej z analizowanych grup badania RE-SONATE nie odnotowano zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Tabela 67. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-SONATE	681	0 (0,0)	662	0 (0,0)	-	-

5.2.2.2.3 Wszystkie zgony

Zgony z jakiegokolwiek przyczyny występowały nieistotnie statystycznie częściej w grupie placebo. W grupie dabigatranu nie odnotowano żadnego zgonu w czasie trwania badania – patrz tabela poniżej.

Tabela 68. Wszystkie zgony – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-SONATE	681	0 (0,0)	662	2 (0,3)	0,19 (0,01; 4,05)	0,2899

5.2.2.2.4 Poważne krwawienie

Poważne krwawienia występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach badania RE-SONATE – patrz tabela poniżej.

Tabela 69. Poważne krwawienie – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-SONATE	681	2 (0,3)	662	0 (0,0)	4,87 (0,23; 101,74)	0,3068

5.2.2.2.5 Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Poważne lub istotne klinicznie mniejsze krwawienia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie aktywnego leczenia w porównaniu do placebo – porównaj: poniższa tabela.

Tabela 70. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-SONATE	681	36 (5,3)	662	12 (1,8)	3,02 (1,56; 5,86)	0,0011	28,79 (18,4; 66,2)

5.2.2.2.7 Jakiegokolwiek krwawienie

Wszystkie krwawienia (z jakiegokolwiek przyczyny) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie dabigatranu w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 71. Jakiegokolwiek krwawienie – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-SONATE	681	72 (10,6)	662	39 (5,9)	1,89 (1,26; 2,83)	0,0021	21,36 (13,1; 56,9)

5.2.2.2.8 Zdarzenia niepożądane

Wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie dabigatranu w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 72. Zdarzenia niepożądane – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-SONATE	681	346 (50,8)	662	324 (48,9)	1,08 (0,87; 1,33)	0,4944

5.2.2.2.9 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie dabigatranu i w grupie placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 73. Poważne zdarzenia niepożądane – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-SONATE	681	47 (6,9)	662	60 (9,1)	0,74 (0,50; 1,11)	0,1447

5.2.2.2.10 Ostry zespół wieńcowy

Ostry zespół wieńcowy występował z porównywalną częstością w grupie placebo i grupie dabigatranu. Szczegółowy wynik porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74. Ostry zespół wieńcowy – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
RE-SONATE	681	1 (0,1)	662	1 (0,2)	0,97 (0,06; 15,57)	0,9840

5.2.2.2.11 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Istotnie statystycznie częściej przerywano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie placebo w porównaniu do grupy dabigatranu – patrz tabela poniżej.

Tabela 75. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.

Badanie	Dabigatran		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RE-SONATE	681	50 (7,3)	662	81 (12,2)	0,57 (0,39; 0,82)	0,0028	20,44 (12,4; 58,1)

5.2.3 Dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego przez wspólny komparator placebo w profilaktyce wtórnej ŻChZZ włączono następujące badania:

- dla dabigatranu (dawka 150 mg/2 x d) – RE-SONATE;
- dla rywaroksabanu (dawka 20 mg/d) – EINSTEIN-EXT.

Analizowane grupy były porównywalne pod względem wszystkich punktów zawartych w wyjściowej charakterystyce demograficznej populacji, tj. wiek, BMI, czynna choroba nowotworowa, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie oraz zdiagnozowana zatorowość płucna oraz zakrzepica żył głębokich w momencie włączenia do badania – patrz aneks 5.

5.2.3.1 Skuteczność

Skuteczność dabigatranu i rywaroksabanu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej;
- objawowa zakrzepica żył głębokich;
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.

Horyzont obserwacji w badaniu RE-SONATE wynosił 6 miesięcy, natomiast w badaniu EINSTEIN-EXT – 6 lub 12 miesięcy (rywaroksaban: 6 miesięcy [59,8% pacjentów], 12 miesięcy [40,2% pacjentów], placebo: 6 miesięcy [60,1% pacjentów], 12 miesięcy [39,9% pacjentów]).

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.2.3.1.1 Nawrót żylny choroby zakrzepowo-zatorowej

Profilaktyka wtórna dabigatranem nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania nawrotów żylny choroby zakrzepowo-zatorowej w stosunku do profilaktyki wtórnej rywaroksabanem – patrz tabela poniżej.

Tabela 76. Nawrót żylny choroby zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs placebo 0,07 (0,02; 0,24)	Rywaroksaban vs placebo 0,18 (0,08; 0,38)	Dabigatran vs rywaroksaban 0,42 (0,10; 1,73)

5.2.3.1.2 Objawowa zakrzepica żył głębokich

Różnica w odsetku pacjentów, u których zdiagnozowano nawrót żylny choroby zakrzepowo-zatorowej, zdefiniowanej jako objawowa zakrzepica żył głębokich, była nieistotna statystycznie na korzyść dabigatranu, co wskazuje na porównywalną skuteczność dabigatranu oraz rywaroksabanu pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 77. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs placebo 0,09 (0,02; 0,37)	Rywaroksaban vs placebo 0,15 (0,06; 0,39)	Dabigatran vs rywaroksaban 0,56 (0,10; 3,20)

5.2.3.1.3 Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Odnotowano nieistotną statystycznie różnicę na korzyść dabigatranu pod względem częstości występowania objawowej zatorowości płucnej – patrz tabela poniżej.

Tabela 78. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie)

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs placebo	Rywaroksaban vs placebo	Dabigatran vs rywaroksaban
0,07 (0,01; 0,52)	0,15 (0,03; 0,66)	0,46 (0,04; 5,69)

5.2.3.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo dabigatranu i rywaroksabanu porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową;
- wszystkie zgony;
- poważne krwawienie;
- poważne lub klinicznie istotne krwawienie.

W badaniu EINSTEIN-EXT nie zidentyfikowano punktów końcowych dotyczących tolerancji leczenia, takich jak zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane itd., stąd niemożliwe było przeprowadzenie porównań pośrednich w zakresie tych punktów końcowych.

Horyzont obserwacji w badaniu RE-SONATE wynosił 6 miesięcy, natomiast w badaniu EINSTEIN-EXT – 6 lub 12 miesięcy (rywaroksaban: 6 miesięcy [59,8% pacjentów], 12 miesięcy [40,2% pacjentów], placebo: 6 miesięcy [60,1% pacjentów], 12 miesięcy [39,9% pacjentów]).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.3.2.1 Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

W przypadku tego punktu końcowego nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego, ze względu na fakt, iż w badaniu porównującym dabigatran z placebo nie odnotowano żadnych zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

5.2.3.2.2 Wszystkie zgony

Częstość wszystkich zgonów w grupie otrzymującej dabigatran była porównywalna z tą obserwowaną w grupie rywaroksabanu – patrz tabela poniżej.

Tabela 79. Wszystkie zgony – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs placebo	Rywaroksaban vs placebo	Dabigatran vs rywaroksaban
0,19 (0,01; 4,05)	0,49 (0,04; 5,45)	0,39 (0,01; 18,94)

5.2.3.2.3 Poważne krwawienie

Różnica w odsetku pacjentów, u których wystąpiło poważne krwawienie była nieistotna statystycznie na korzyść dabigatranu, co wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa dabigatranu oraz rywaroksabanu pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 80. Poważne krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs placebo	Rywaroksaban vs placebo	Dabigatran vs rywaroksaban
4,87 (0,23; 101,74)	8,94 (0,48; 166,42)	0,55 (0,01; 36,98)

5.2.3.2.4 Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Odnotowano nieistotną statystycznie różnicę po względem częstości występowania poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień pomiędzy grupą dabigatranu i grupą rywaroksabanu na korzyść grupy dabigatranu – patrz tabela poniżej.

Tabela 81. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs placebo	Rywaroksaban vs placebo	Dabigatran vs rywaroksaban
3,02 (1,56; 5,86)	5,34 (2,35; 12,09)	0,57 (0,20; 1,62)

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dabigatranu w leczeniu i prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych lub zalecanych w tym wskazaniu, tj. warfaryny, rywaroksabanu i heparyn drobnocząsteczkowych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono za pomocą skali Jadad oraz zgodnie z kryteriami Cochrane. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010. W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo dabigatranu z poszczególnymi komparatorami (badania typu head-to-head), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. Na użytek analizy, opierając się na wytycznych klinicznych oraz wtórnie na założeniach ze zidentyfikowanych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu, przyjęto założenie, że czas leczenia nie może być krótszy niż 3 miesiące, zaś profilaktyka wtórna powinna być poprzedzona co najmniej 3-miesięcznym okresem leczenia.

Do dnia 03.08.2014 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu: 16 prac opisujących 14 randomizowanych badań klinicznych, które dotyczyły następujących porównań:

- leczenie ŻChZZ:
 - 2 badania porównujące dabigatran z antagonistą witaminy K (RE-COVER I i RE-COVER II);
 - 2 badania porównujące rywaroksaban z antagonistą witaminy K (EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE);
 - 7 badań porównujących heparyny drobnocząsteczkowe z antagonistą witaminy K (Pini 1994, Das 1996, Lopaciuk 1999, Veiga 2000, Lopez-Beret 2001, Beckman 2003, Kucher 2005);
- prewencja wtórna ŻChZZ:
 - 1 badanie porównujące dabigatran z antagonistą witaminy K (RE-MEDY);
 - 1 badanie porównujące dabigatran z placebo (RE-SONATE);
 - 1 badanie porównujące rywaroksaban z placebo (EINSTEIN-EXT).

Ryzyko błędu systematycznego włączonych do analizy badań można średnio ocenić jako umiarkowane (średnia ze wszystkich włączonych badań: 3,6), natomiast badań dotyczących dabigatranu – jako niskie (średnia z czterech badań: 5,0).

Poniżej zebrano wyniki analizy tych badań.

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Dabigatran vs warfaryna

Skuteczność

Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Metaanaliza obu badań przeprowadzona dla dwóch przedziałów czasowych wykazała porównywalną skuteczność obu leków pod względem tego punktu końcowego – OR=1,09 (95% CI: 0,76; 1,58), p=0,63 dla okresu badania i OR=1,10 (95% CI: 0,78; 1,56), p=0,59 dla okresu badania i 30-dniowej obserwacji.

Objawowa zakrzepica żył głębokich

Obie grupy są porównywalne pod względem występowania nawrotów objawowej zakrzepicy żył głębokich – OR=1,18 (95% CI: 0,75; 1,83).

Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Metaanaliza obu badań nie uzyskała poziomu istotności statystycznej, w związku z czym można uznać, że obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego – OR=1,00 (95% CI: 0,30; 3,35).

Bezpieczeństwo

Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

Metaanaliza obu badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi w odniesieniu do zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – OR=1,29 (95% CI: 0,32; 5,19).

Wszystkie zgony

W metaanalizie obu badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie, w związku z czym można uznać, że obie grupy są porównywalne pod względem częstości występowania wszystkich zgonów – OR=1,00 (95% CI: 0,66; 1,51).

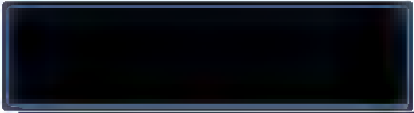
Poważne krwawienie

Metaanaliza obu badań również dała wynik nieistotny statystycznie na korzyść grupy dabigatranu – OR=0,76 (95% CI: 0,49; 1,18).

Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie rzadsze występowanie poważnego lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia w grupie dabigatranu w porównaniu do warfaryny – OR=0,61 (95% CI: 0,49; 0,77).

Jakiegokolwiek krwawienie



Metaanaliza wykazała istotnie statystycznie rzadsze występowanie jakichkolwiek krwawień w grupie dabigatranu w odniesieniu do grupy warfaryny – OR=0,67 (95% CI: 0,58; 0,77).

Zdarzenia niepożądane

Metaanaliza badań RE-COVER I i RE-COVER II pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykazała istotnie statystycznie rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie dabigatranu w porównaniu do grupy warfaryny – OR=0,86 (95% CI: 0,76; 0,96).

Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie dabigatranu i w grupie warfaryny – różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie – OR=1,07 (95% CI: 0,90; 1,27).

Ostry zespół wieńcowy

W metaanalizie obu badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie, w związku z czym można uznać, że obie grupy są porównywalne pod względem częstości występowania ostrego zespołu wieńcowego – OR=1,60 (95% CI: 0,52; 4,89).

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza obu badań wykazała wynik nieistotny statystycznie, co pozwala wnioskować, że częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupą dabigatranu a grupą warfaryny – OR=1,11 (95% CI: 0,90; 1,37).

Dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)

Skuteczność

Nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej

Leczenie przeciwkrzepliwe dabigatranem nie wykazało istotnej statystycznie różnicy wobec rywaroksabanu w zakresie częstości występowania nawrotów żylną choroby zakrzepowo-zatorowej – OR=1,22 (95% CI: 0,76; 1,95).

Objawowa zakrzepica żył głębokich

Różnica w odsetku pacjentów, u których zdiagnozowano nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej, zdefiniowanej jako objawowa zakrzepica żył głębokich, była nieistotna statystycznie, co wskazuje na porównywalną skuteczność dabigatranu oraz rywaroksabanu pod względem tego punktu końcowego – OR=1,66 (95% CI: 0,87; 3,14).

Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Odnotowano nieistotną statystycznie różnicę na korzyść dabigatranu pod względem częstości występowania objawowej zatorowości płucnej – OR=0,89 (95% CI: 0,24; 3,20).

Bezpieczeństwo

Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

Zgony związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową występowały z porównywalną częstością w grupie dabigatranu oraz rywaroksabanu – OR=1,54 (95% CI: 0,06; 39,42).

Wszystkie zgony

Częstość wszystkich zgonów w grupie otrzymującej dabigatran była porównywalna z tą obserwowaną w grupie rywaroksabanu – OR=1,03 (95% CI: 0,63; 1,70).

Poważne krwawienie

Różnica w odsetku pacjentów, u których wystąpiło poważne krwawienie była nieistotna statystycznie, co wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa dabigatranu oraz rywaroksabanu pod względem tego punktu końcowego – OR=1,38 (95% CI: 0,76; 2,49).

Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Odnotowano istotną statystycznie różnicę po względem częstości występowania poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień pomiędzy grupą dabigatranu i grupą rywaroksabanu na korzyść grupy dabigatranu – OR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,86).

Zdarzenia niepożądane

Odnotowano istotną statystycznie różnicę pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych na korzyść dabigatranu – OR=0,83 (95% CI: 0,71; 0,97).

Poważne zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą dabigatranu i grupą rywaroksabanu – OR=1,12 (95% CI: 0,91; 1,38).

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Odnotowano nieistotną statystycznie różnicę na korzyść grupy dabigatranu pod względem częstości występowania przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – OR=0,96 (95% CI: 0,71; 1,28).

Dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie)

Skuteczność

Nawrót żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

Częstość nawrotów żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w grupie otrzymującej dabigatran była porównywalna z tą obserwowaną w grupie heparyn drobnocząsteczkowych w obu przedziałach czasowych – OR=1,25 (95% CI: 0,60; 2,59) dla okresu badania i OR=0,79 (95% CI: 0,40; 1,54) dla okresu badania i 30-dniowej obserwacji.

Objawowa zakrzepica żył głębokich

Różnica w odsetku pacjentów, u których zdiagnozowano nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zdefiniowanej jako objawowa zakrzepica żył głębokich, była nieistotna statystycznie, co wskazuje na porównywalną skuteczność dabigatranu oraz heparyn drobnocząsteczkowych pod względem tego punktu końcowego – OR=1,63 (95% CI: 0,66; 4,01).

Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pod względem częstości występowania objawowej zatorowości płucnej niezakończonej zgonem pomiędzy grupą dabigatranu i grupą heparyn drobnocząsteczkowych – OR=1,23 (95% CI: 0,22; 6,76).

Bezpieczeństwo

Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pod względem częstości występowania zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową pomiędzy grupą dabigatranu i grupą heparyn drobnocząsteczkowych – OR=4,05 (95% CI: 0,09; 182,87).

Wszystkie zgony

Odnotowano nieistotną statystycznie różnicę na korzyść dabigatranu pod względem częstości występowania wszystkich zgonów – OR=0,81 (95% CI: 0,37; 1,80).

Poważne krwawienie

Różnica w odsetku pacjentów, u których wystąpiło poważne krwawienie była nieistotna statystycznie, co wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa dabigatranu oraz heparyn drobnocząsteczkowych pod względem tego punktu końcowego – OR=1,90 (95% CI: 0,65; 5,55).

Jakiegokolwiek krwawienie

Odnotowano istotną statystycznie różnicę pod względem częstotliwości występowania jakiegokolwiek krwawienia na niekorzyść grupy dabigatranu, w której wystąpiło istotnie statystycznie więcej przypadków krwawienia z jakiegokolwiek przyczyny – OR=1,97 (95% CI: 1,03; 3,74).

Profilaktyka wtórna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Dabigatran vs warfaryna

Skuteczność

Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Grupy dabigatranu i warfaryny były porównywalne pod względem prawdopodobieństwa nawrotu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych – OR=1,45 (95% CI: 0,79; 2,65).

Objawowa zakrzepica żył głębokich

Objawowa zakrzepica żył głębokich występowała z porównywalną częstością zarówno w grupie dabigatranu, jak i w grupie warfaryny stosowanych w ramach profilaktyki wtórnej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych – OR=1,31 (95% CI: 0,63; 2,70).

Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem występowała z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach badania RE-MEDY – grupie dabigatranu i grupie warfaryny – OR=2,00 (95% CI: 0,68; 5,87).

Bezpieczeństwo

Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

Zgony związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową występowały z porównywalną częstością w grupie dabigatranu i warfaryny i w obu grupach zdarzały się rzadko: odnotowano po 1 zgonie (0,1% wszystkich włączonych pacjentów) w każdej z grup – OR=1,00 (95% CI: 0,06; 15,96).

Wszystkie zgony

Zgony z jakiegokolwiek przyczyny występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach badania RE-MEDY – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą dabigatranu a grupą placebo – OR=0,89 (95% CI: 0,46; 1,72).

Poważne krwawienie

Poważne krwawienia występowały rzadziej w grupie dabigatranu w porównaniu do grupy warfaryny stosowanych w ramach profilaktyki wtórnej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych – wynik był na granicy istotności statystycznej – OR=0,51 (95% CI: 0,26; 1,01).

Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie dabigatranu stosowanego w ramach profilaktyki wtórnej w porównaniu do warfaryny stosowanej jako profilaktyka wtórna – OR=0,52 (95% CI: 0,39; 0,70).

Jakiegokolwiek krwawienie

Jakiegokolwiek krwawienia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie dabigatranu w porównaniu do grupy warfaryny stosowanych w prewencji wtórnej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych – OR=0,68 (95% CI: 0,57; 0,81).

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej wśród pacjentów przyjmujących dabigatran w porównaniu do pacjentów otrzymujących warfarynę – OR=0,04 (95% CI; 0,02; 0,07).

Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane odnotowywano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie pacjentów otrzymujących dabigatran w porównaniu z przyjmującymi warfarynę – OR=0,68 (95% CI: 0,55; 0,83).

Ostry zespół wieńcowy

Ostry zespół wieńcowy w czasie prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej występuje z porównywalną częstością w grupie dabigatranu i warfaryny w badaniu RE-MEDY – OR=3,13 (95% CI: 0,89; 11,01).

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Leczenie było przerywane z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach badania RE-MEDY – OR=1,16 (95% CI: 0,91; 1,50).

Dabigatran vs placebo

Skuteczność

Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej następował istotnie statystycznie częściej w grupie placebo w porównaniu do grupy dabigatranu – OR=0,07 (95% CI: 0,02; 0,24).

Objawowa zakrzepica żył głębokich

Objawowa zakrzepica żył głębokich występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie dabigatranu w odniesieniu do grupy placebo – OR=0,09 (95% CI: 0,02; 0,37).

Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Objawowa zatorowość płucna, która nie zakończyła się zgonem występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród pacjentów przyjmujących w ramach prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej dabigatran niż placebo – OR=0,07 (95% CI: 0,01; 0,52).

Bezpieczeństwo

Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

W żadnej z analizowanych grup badania RE-SONATE nie odnotowano zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Wszystkie zgony

Zgony z jakiegokolwiek przyczyny występowały nieistotnie statystycznie częściej w grupie placebo. W grupie dabigatranu nie odnotowano żadnego zgonu w czasie trwania badania – OR=0,19 (95% CI: 0,01; 4,05).

Poważne krwawienie

Poważne krwawienia występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach badania RE-SONATE – OR=4,87 (95% CI: 0,23; 101,74).

Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Poważne lub istotne klinicznie krwawienia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie dabigatranu w porównaniu do placebo – OR=3,02 (95% CI: 1,56; 5,86).

Jakiegokolwiek krwawienie

Wszystkie krwawienia (z jakiegokolwiek przyczyny) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie dabigatranu w porównaniu do grupy placebo – OR=1,89 (95% CI: 1,26; 2,83).

Zdarzenia niepożądane

Wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie dabigatranu w porównaniu do grupy placebo – OR=1,08 (95% CI: 0,87; 1,33).

Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie dabigatranu i w grupie placebo – OR=0,74 (95% CI: 0,50; 1,11).

Ostry zespół wieńcowy

Ostry zespół wieńcowy występował z porównywalną częstością w grupie placebo i grupie dabigatranu – OR=0,97 (95% CI: 0,06; 15,57).

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Istotnie statystycznie częściej przerywano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie placebo w porównaniu do grupy dabigatranu – OR=0,57 (95% CI: 0,39; 0,82), p=0,003, NNT=20,44 (95% CI: 12,4; 58,1).

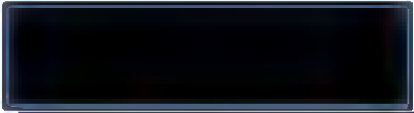
Dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)

Skuteczność

Nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej

Profilaktyka wtórna dabigatranem nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania nawrotów żylną choroby zakrzepowo-zatorowej w stosunku do profilaktyki wtórnej rywaroksabanem – OR=0,42 (95% CI: 0,10; 1,73).

Objawowa zakrzepica żył głębokich



Różnica w odsetku pacjentów, u których zdiagnozowano nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zdefiniowanej jako objawowa zakrzepica żył głębokich, była nieistotna statystycznie na korzyść dabigatranu, co wskazuje na porównywalną skuteczność dabigatranu oraz rywaroksabanu pod względem tego punktu końcowego – OR=0,56 (95% CI: 0,10; 3,20).

Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Odnotowano nieistotną statystycznie różnicę na korzyść dabigatranu pod względem częstości występowania objawowej zatorowości płucnej – OR=0,46 (95% CI: 0,04; 5,69).

Bezpieczeństwo

Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

W przypadku tego punktu końcowego nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego, ze względu na fakt iż w badaniu porównującym dabigatran z placebo nie odnotowano żadnych zgonów.

Wszystkie zgony

Częstość wszystkich zgonów w grupie otrzymującej dabigatran była porównywalna z tą obserwowaną w grupie rywaroksabanu – OR=0,39 (95% CI: 0,01; 18,94).

Poważne krwawienie

Różnica w odsetku pacjentów, u których wystąpiło poważne krwawienie była nieistotna statystycznie na korzyść dabigatranu, co wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa dabigatranu oraz rywaroksabanu pod względem tego punktu końcowego – OR=0,55 (95% CI: 0,01; 36,98).

Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Odnotowano nieistotną statystycznie różnicę po względem częstości występowania poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień pomiędzy grupą dabigatranu i grupą rywaroksabanu na korzyść grupy dabigatranu – OR=0,57 (95% CI: 0,20; 1,62).

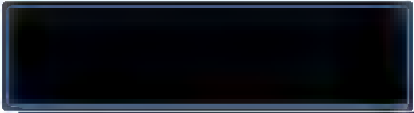
6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- Brak badań bezpośrednio porównujących dabigatran z rywaroksabanem oraz z heparyną drobnocząsteczkową w analizowanym wskazaniu (badania typu *head-to-head*), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.
- Większość badań miała charakter otwarty, bez zaślepienia próby, jednak ze względu na fakt, iż raportowane punkty końcowe mają charakter obiektywny,

a nie subiektywny, raportowany przez pacjentów, uznano w niniejszej analizie, iż fakt niezaślepienia badań nie powinien mieć wpływu na uzyskane wyniki.

- Niedokładny opis lub brak opisu ukrycia kodu randomizacji w przypadku niektórych badań.
- Heterogeniczność badanej populacji w badaniach dotyczących dabigatranu (RECOVER I oraz RECOVER II) oraz rywaroksabanu (EINSTEIN-PE oraz EINSTEIN-DVT) objawiająca się poprzez różny odsetek pacjentów ze zdiagnozowaną zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną w momencie włączenia do badania.
- Stosunkowo mała liczebność grup w badaniach porównujących heparynę drobnocząsteczkową z antagonistami witaminy K oraz heterogeniczność populacji włączonych do tych badań (m.in. w zakresie wieku populacji lub częstości występowania chorób nowotworowych).
- W badaniach, w których badaną interwencją była heparyna drobnocząsteczkowa, nierzadko dochodziło do przerywania terapii ze względu na niechęć pacjentów do przyjmowania iniekcji podskórnych i przejście chorych do grupy komparatora.
- W badaniu Beckman 2003 dwie grupy o niejednorodnym sposobie dawkowania heparyny drobnocząsteczkowej (1,0 mg/kg oraz 1,5 mg/kg) potraktowano jako jedną grupę. Decyzję taką podjęto na podstawie protokołu zamieszczonego w badaniu, dotyczącego pierwszej fazy leczenia, w którym obie grupy również rozpatrywano wspólnie.
- W profilaktyce wtórnej nie zidentyfikowano badania porównującego dabigatran z heparynami drobnocząsteczkowymi.
- W fazie wstępnej badań heparyny były stosowane w różny sposób w poszczególnych badaniach (por. aneks 12 do niniejszej analizy), jednak analitycy uznali, iż jest to ograniczenie niewpływające w istotny sposób na wyniki.
- W przypadku porównania pośredniego dabigatranu i rywaroksabanu dotyczącego leczenia ŻChZZ zestawiono ze sobą badania porównujące dabigatran z warfaryną oraz badania porównujące rywaroksaban z dwoma lekami z grupy antagonistów witaminy K (warfaryną i acenokumarolem) traktowanymi łącznie. Podobnie w przypadku porównania pośredniego dabigatranu i heparyn drobnocząsteczkowych dotyczącego leczenia ŻChZZ zestawiono ze sobą badania porównujące dabigatran z warfaryną oraz badania dotyczące heparyn drobnocząsteczkowych, spośród których w części komparatorem była warfaryna, a w części – acenokumarol. Ze względu na fakt, iż uznano, że obaj antagoniści witaminy K są ze sobą porównywalni, uznano, że ograniczenie to nie wpłynie istotnie na wyniki analizy.

- 
-
- Do porównania pośredniego dabigatranu i heparyn drobnocząsteczkowych włączono badania dotyczące trzech różnych rodzajów heparyn drobnocząsteczkowych refundowanych w Polsce – dalteparyny, nadroparyny i enoksaparyny.
 - Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu w leczeniu lub profilaktyce wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w których dabigatran byłby stosowany w dawce zarejestrowanej w niniejszym wskazaniu, tj. 110 mg 2 razy na dobę.

6.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 7 opracowań spełniających kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Tylko jeden zidentyfikowany przegląd systematyczny dotyczył wyłącznie dabigatranu - koncentrował się on na ocenie bezpieczeństwa pod względem ryzyka krwawień. W pozostałych opracowaniach analizowano łącznie całą grupę nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych obejmującą takie substancje, jak dabigatran, rywaroksaban, edoksaban i apiksaban. Jedna praca dotyczyła profilaktyki wtórnej, jedna leczenia i profilaktyki wtórnej, natomiast pozostałe prace (5) – leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Prezentowane w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych wyniki pokrywają się w znacznej mierze z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącej oceny skuteczności dabigatranu w porównaniu do antagonistów witaminy K (w przypadku aktywnej terapii) i placebo/braku leczenia (w przypadku prewencji wtórnej). W jednej z analiz (Kang 2014) znajduje się pośrednie porównanie z innymi NOAC (w tym rywaroksabanem, który jest refundowany w Polsce). Wyniki tej analizy również pokrywają z wynikami niniejszego opracowania.

Z dostępnych badań wtórnych wynika, że dabigatran stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a także skutecznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa pod względem występowania krwawień.

6.4 Siła dowodów

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii dabigatranem względem VKA ma dużą siłę dowodów - prezentowane dane pochodzą z 2 poprawnych metodycznie, randomizowanych badań klinicznych, w których łącznie uczestniczyło w sumie 5108 pacjentów, w tym 2553 leczonych dabigatranem. Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa prewencji wtórnej

dabigatranem względem VKA ma dość dużą siłę dowodów - prezentowane dane pochodzą z jednego poprawnego metodycznie, randomizowanego badania klinicznego, w których łącznie uczestniczyło 2856 pacjentów, w tym 1430 leczonych dabigatranem.

Wnioskowanie dotyczące różnic pomiędzy dabigatranem a rywaroksabanem lub heparynami drobnocząsteczkowymi w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku leczenia czy też profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich jest jednak ograniczone z uwagi na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. Wnioskowanie względem rywaroksabanu cechuje jednak wyższa siła dowodów, co wynika z bardzo podobnej metodyki badań dla dabigatranu i rywaroksabanu.

7 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji zastosowania dabigatranu w terapii oraz prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (obejmującej zakrzepicę żył głębokich i będącą jej następstwem zatorowość płucną) na tle refundowanych leków stosowanych w tym wskazaniu.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu 14 badań klinicznych, z czego 4 bezpośrednio porównywały dabigatran z aktywną terapią lub placebo (2 badania dotyczące leczenia ŻChZZ i 2 dotyczące profilaktyki wtórnej). Ryzyko błędu systematycznego większości włączonych prac można ocenić jako niskie lub umiarkowane (średnio 3,6 punkty w skali Jadad), natomiast badań dotyczących dabigatranu jako niskie (średnia z czterech badań: 5,0).

Leczenie ŻChZZ

- Dabigatran vs VKA:
 - oba badania – RE-COVER I i RE-COVER II – otrzymały 5 punktów w skali Jadad.
- Rywaroksaban vs VKA:
 - oba badania – EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE uzyskały po 3 punkty w skali Jadad.
- Heparyny drobnocząsteczkowe vs VKA:
 - 7 badań uzyskało od 2 do 3 punktów w skali Jadad.

Profilaktyka wtórna ŻChZZ

- Dabigatran vs VKA:
 - badanie RE-MEDY otrzymało 5 punktów w skali Jadad.
- Dabigatran vs placebo:
 - badanie RE-SONATE otrzymało 5 punktów w skali Jadad.
- Rywaroksaban vs placebo:
 - badanie EINSTEIN-EXT otrzymało 5 punktów w skali Jadad.

Na podstawie analizy badań dotyczących leczenia aktywnej ŻChZZ, dla porównania bezpośredniego **dabigatranu z antagonistami witaminy K** stwierdzono wyższą skuteczność dabigatranu pod względem takich punktów końcowych, jak:

- częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych krwawień,
- częstość występowania zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Pod względem pozostałych analizowanych punktów końcowych dabigatran i antagoniści witaminy K były porównywalne.

Dla porównania pośredniego **dabigatranu i rywaroksabanu** za pośrednictwem antagonistów witaminy K, jako komparatora na użytek porównania pośredniego

wykazano, iż dabigatran był istotnie statystycznie lepszy od rywaroksabanu pod względem takich punktów końcowych, jak:

- częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych krwawień oraz
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Pod względem pozostałych punktów końcowych, obie analizowane grupy były porównywalne.

Dla porównania pośredniego **dabigatranu i heparyn drobnocząsteczkowych** za pośrednictwem antagonistów witaminy K, jako komparatora na użytek porównania pośredniego wykazano, że dabigatran uzyskał istotnie statystycznie mniej korzystny wynik pod względem częstości występowania krwawienia z jakiegokolwiek przyczyny, oraz był porównywalny do heparyn drobnocząsteczkowych pod względem wszystkich pozostałych punktów końcowych.

Na podstawie analizy badań **dotyczących profilaktyki wtórnej ŻChZZ**, dla porównania bezpośredniego **dabigatranu z antagonistami witaminy K** stwierdzono wyższą skuteczność dabigatranu pod względem takich punktów końcowych, jak:

- częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych krwawień,
- częstość występowania krwawienia z jakiegokolwiek przyczyny,
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych.

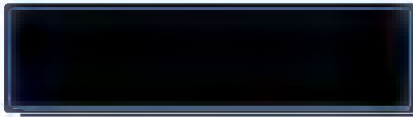
W przypadku częstości występowania poważnych krwawień uzyskano wynik na korzyść dabigatranu będący na granicy istotności statystycznej. Pod względem pozostałych punktów końcowych obie grupy były porównywalne.

Dla porównania bezpośredniego **dabigatranu z placebo**, dabigatran był istotnie statystycznie lepszy pod względem:

- częstości występowania nawrotu ŻChZZ,
- częstości występowania ŻŻG,
- częstości występowania objawowej ZP niezakończonych zgonem oraz
- częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Placebo było natomiast istotnie statystycznie lepsze pod względem częstości występowania poważnych lub klinicznie istotnych krwawień oraz krwawień z jakiegokolwiek powodu. W przypadku analizy pozostałych punktów końcowych, stwierdzono porównywalność obu grup.

Dla porównania pośredniego **dabigatranu i rywaroksabanu** za pośrednictwem placebo jako komparatora na użytek porównania pośredniego stwierdzono, iż dabigatran jest nieistotnie statystycznie lepszy od rywaroksabanu pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych.



W kontekście powyższych wyników zastosowanie dabigatranu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu oraz w profilaktyce wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu z obecnie refundowanymi lekami w tych wskazaniach tj. rywaroksabanem, antagonistami witaminy K oraz heparynami drobnocząsteczkowymi.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących dabigatran z komparatorami

Tabela 82. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących dabigatran z komparatorami – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Embolism and Thrombosis" [Mesh]	176512
#2	"Pulmonary Embolisms" [tw]	447
#3	"Pulmonary Embolism" [tw]	40099
#4	Thromboembolisms [tw]	241
#5	Thromboembolism [tw]	38814
#6	"Thrombosis Venous" [tw]	45
#7	"Thromboses Venous" [tw]	1
#8	Phlebothrombosis [tw]	499
#9	Phlebothromboses [tw]	40
#10	"Vein Thrombosis" [tw]	18154
#11	"Vein Thromboses" [tw]	485
#12	"Thromboses Deep-Vein" [tw]	0
#13	"Thrombosis Deep-Vein" [tw]	8
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	193155
#15	"dabigatran etexilate" [Supplementary Concept]	424
#16	dabigatran [tw]	2042
#17	Pradaxa [tw]	74
#18	"BIBR 1048" [tw]	13
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	2044
#20	#14 AND #19	905
#21	#20 Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial	55
#22	#20 Filters: Systematic Reviews	111

Tabela 83. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE i Medline) – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących dabigatran z komparatorami – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'lung embolism'/exp OR 'lung embolism'	62834
#2	'thromboembolism'/exp OR 'thromboembolism'	351329
#3	#1 OR #2	351386
#4	'dabigatran'/exp OR 'dabigatran'	5846
#5	#3 AND #4	3791
#6	#5 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	190
#7	#5 AND 'systematic review'/de	153

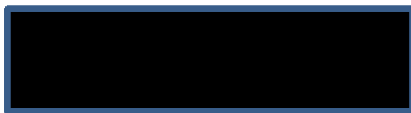
Tabela 84. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących dabigatran z komparatorami – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Embolism and Thrombosis] explode all trees	5797
#2	Pulmonary Embolism	2439
#3	Thromboembolism	3463
#4	Thrombosis Venous	3663
#5	Phlebothrombosis	16
#6	Vein Thrombosis	3603
#7	Deep-Vein Thrombosis	2731
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	10357
#9	dabigatran	262
#10	Pradaxa	16
#11	#9 or #10	262
#12	#8 and #11	132
#13	#12 and ('controlled clinical trial' or 'controlled study' or 'randomized controlled trial')	111
#14	#12 and 'systematic review'	47

Identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (VKA jako wspólny komparator)

Tabela 85. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (VKA jako wspólny komparator) – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Embolism and Thrombosis" [Mesh]	176512
#2	"Pulmonary Embolisms" [tw]	447
#3	"Pulmonary Embolism" [tw]	40099
#4	Thromboembolisms [tw]	241
#5	Thromboembolism [tw]	38814
#6	"Thrombosis Venous" [tw]	45
#7	"Thromboses Venous" [tw]	1
#8	Phlebothrombosis [tw]	499
#9	Phlebothromboses [tw]	40
#10	"Vein Thrombosis" [tw]	18154
#11	"Vein Thromboses" [tw]	485
#12	"Thromboses Deep-Vein" [tw]	0
#13	"Thrombosis Deep-Vein" [tw]	8
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	193155
#15	"Heparin, Low-Molecular-Weight" [Mesh]	9768
#16	"Heparin Low Molecular Weight" [tw]	12292
#17	LMWH [tw]	3435
#18	Dalteparin [tw]	1081
#19	Tedelparin [tw]	6
#20	FR 860 [tw]	14
#21	Kabi 2165 [tw]	41
#22	Fragmin [tw]	352
#23	Fragmine [tw]	4
#24	Enoxaparin [tw]	3767
#25	Enoxaparine [tw]	95
#26	PK 10169 [tw]	37
#27	EMT 967 [tw]	2
#28	Lovenox [tw]	99
#29	Clexane [tw]	95
#30	EMT 966 [tw]	2
#31	Nadroparin [tw]	581
#32	Nadroparine [tw]	47
#33	Fraxiparin [tw]	104
#34	Fraxiparine [tw]	123
#35	CY 216 [tw]	78
#36	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	15194
#37	"rivaroxaban" [Supplementary Concept]	724
#38	rivaroxaban [tw]	1454
#39	Xarelto [tw]	67
#40	BAY 59-7939 [tw]	26
#41	#37 OR #38 OR #39 OR #40	1458
#42	"Warfarin" [Mesh]	14320
#43	Warfarin [tw]	21130



#44	Coumadine [tw]	17
#45	Coumadin [tw]	912
#46	Marevan [tw]	13
#47	Aldocumar [tw]	2
#48	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	21525
#49	"Acenocoumarol"[Mesh]	1058
#50	Acenocoumarol [tw]	1294
#51	Nicoumalone [tw]	34
#52	Acenocoumarin [tw]	56
#53	Sinthrome [tw]	1
#54	sintrom [tw]	121
#55	Syncoumar [tw]	8
#56	Syncumar [tw]	37
#57	Sinkumar [tw]	2
#58	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	1398
#59	#48 OR #58	22626
#60	#36 OR #41	16322
#61	#59 AND #60	2355
#62	#61 AND #14	1719
#63	#62 Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial	184

Tabela 86. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE i Medline) – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (VKA jako wspólny komparator) – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'lung embolism'/exp OR 'lung embolism'	62834
#2	'thromboembolism'/exp OR 'thromboembolism'	351329
#3	#1 OR #2	351386
#4	'rivaroxaban'/exp OR 'rivaroxaban'	4896
#5	'warfarin'/exp OR 'warfarin'	67122
#6	'acenocoumarol'/exp OR 'acenocoumarol'	4883
#7	'dalteparin'/exp OR 'dalteparin'	6328
#8	'enoxaparin'/exp OR 'enoxaparin'	16860
#9	'nadroparin'/exp OR 'nadroparin'	3942
#10	#4 OR #7 OR #8 OR #9	24778
#11	#5 OR #6	70259
#12	#10 AND #11	7885
#13	#3 AND #12	6354
#14	#13 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	699

Tabela 87. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (VKA jako wspólny komparator) – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Embolism and Thrombosis] explode all trees	5797
#2	Pulmonary Embolism	2439
#3	Thromboembolism	3463
#4	Thrombosis Venous	3663
#5	Phlebothrombosis	16
#6	Vein Thrombosis	3603
#7	Deep-Vein Thrombosis	2731
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	10357
#9	MeSH descriptor: [Heparin, Low-Molecular-Weight] explode all trees	1737
#10	Low Molecular Weight Heparin	2686
#11	LMWH	893
#12	Dalteparin	511
#13	Tedelparin	29
#14	Fragmin	232
#15	Enoxaparin	1369
#16	Lovenox	54
#17	Clexane	52
#18	Nadroparin	301
#19	Fraxiparin	64
#20	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	3721
#21	rivaroxaban	260
#22	Xarelto	16
#23	#21 or #22	261
#24	Warfarin	2619
#25	Coumadin	135
#26	Marevan	19
#27	Aldocumar	9
#28	#24 or #25 or #26 or #27	2670
#29	Acenocoumarol	220
#30	Nicoumalone	12
#31	Acenocoumarin	12
#32	Syncumar	1
#33	#29 or #30 or #31 or #32	231
#34	#28 or #33	2803
#35	#20 or #23	3880
#36	#33 and #34	231
#37	#36 and #8	134

Identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (placebo jako wspólny komparator; badania dotyczące prewencji wtórnej)

Tabela 88. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (placebo jako wspólny komparator; badania dotyczące prewencji wtórnej) – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Embolism and Thrombosis" [Mesh]	176512
#2	"Pulmonary Embolisms" [tw]	447
#3	"Pulmonary Embolism" [tw]	40099
#4	Thromboembolisms [tw]	241
#5	Thromboembolism [tw]	38814
#6	"Thrombosis Venous" [tw]	45
#7	"Thromboses Venous" [tw]	1
#8	Phlebothrombosis [tw]	499
#9	Phlebothromboses [tw]	40
#10	"Vein Thrombosis" [tw]	18154
#11	"Vein Thromboses" [tw]	485
#12	"Thromboses Deep-Vein" [tw]	0
#13	"Thrombosis Deep-Vein" [tw]	8
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	193155
#15	"Heparin, Low-Molecular-Weight" [Mesh]	9768
#16	Heparin Low Molecular Weight [tw]	12292
#17	LMWH [tw]	3435
#18	Dalteparin [tw]	1081
#19	Tedelparin [tw]	6
#20	FR 860 [tw]	14
#21	Kabi 2165 [tw]	41
#22	Fragmin [tw]	352
#23	Fragmine [tw]	4
#24	Enoxaparin [tw]	3767
#25	Enoxaparine [tw]	95
#26	PK 10169 [tw]	37
#27	EMT 967 [tw]	2
#28	Lovenox [tw]	99
#29	Clexane [tw]	95
#30	EMT 966 [tw]	2
#31	Nadroparin [tw]	581
#32	Nadroparine [tw]	47
#33	Fraxiparin [tw]	104
#34	Fraxiparine [tw]	123
#35	CY 216 [tw]	78
#36	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	15194
#37	"rivaroxaban" [Supplementary Concept]	724

#38	rivaroxaban [tw]	1454
#39	Xarelto [tw]	67
#40	BAY 59-7939 [tw]	26
#41	#37 OR #38 OR #39 OR #40	1458
#42	"Warfarin"[Mesh]	14320
#43	Warfarin [tw]	21130
#44	Coumadine [tw]	17
#45	Coumadin [tw]	912
#46	Marevan [tw]	13
#47	Aldocumar [tw]	2
#48	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	21525
#49	"Acenocoumarol"[Mesh]	1058
#50	Acenocoumarol [tw]	1294
#51	Nicoumalone [tw]	34
#52	Acenocoumarin [tw]	56
#53	Sinthrome [tw]	1
#54	sintrom [tw]	121
#55	Syncoumar [tw]	8
#56	Syncumar [tw]	37
#57	Sinkumar [tw]	2
#58	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	1398
#59	placebo [tw]	158399
#60	sham [tw]	58542
#61	#59 OR #60	214983
#62	#36 OR #41 OR 48 OR 58	36593
#63	#62 AND #61	1061
#64	#63 AND #14	511
#65	#64 Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial	222

Tabela 89. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE i Medline) – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (placebo jako wspólny komparator; badania dotyczące prewencji wtórnej) – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'lung embolism'/exp OR 'lung embolism'	61316
#2	'thromboembolism'/exp OR 'thromboembolism'	344351
#3	#1 OR #2	344407
#4	'rivaroxaban'/exp OR 'rivaroxaban'	4462
#5	'warfarin'/exp OR 'warfarin'	65593
#6	'acenocoumarol'/exp OR 'acenocoumarol'	4793
#7	'dalteparin'/exp OR 'dalteparin'	6253
#8	'enoxaparin'/exp OR 'enoxaparin'	16478
#9	'nadroparin'/exp OR 'nadroparin'	3900
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	85088
#11	'placebo'/exp OR 'placebo'	327871
#12	#10 AND #11	6424
#13	#3 AND #12	3169
#14	#13 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	703

Tabela 90. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (placebo jako wspólny komparator; badania dotyczące prewencji wtórnej) - data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Embolism and Thrombosis] explode all trees	5797
#2	Pulmonary Embolism	2439
#3	Thromboembolism	3463
#4	Thrombosis Venous	3663
#5	Phlebothrombosis	16
#6	Vein Thrombosis	3603
#7	Deep-Vein Thrombosis	2731
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	10357
#9	MeSH descriptor: [Heparin, Low-Molecular-Weight] explode all trees	1737
#10	Low Molecular Weight Heparin	2686
#11	LMWH	893
#12	Dalteparin	511
#13	Tedelparin	29
#14	Fragmin	232
#15	Enoxaparin	1369
#16	Lovenox	54
#17	Clexane	52
#18	Nadroparin	301
#19	Fraxiparin	64
#20	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	3721
#21	rivaroxaban	260
#22	Xarelto	16
#23	#21 or #22	261
#24	Warfarin	2619
#25	Coumadin	135
#26	Marevan	19
#27	Aldocumar	9
#28	#24 or #25 or #26 or #27	2670
#29	Acenocoumarol	220
#30	Nicoumalone	12
#31	Acenocoumarin	12
#32	Syncumar	1
#33	#29 or #30 or #31 or #32	231
#34	placebo	155672
#35	sham	5338
#36	#34 or #35	159053
#37	#20 or #23 or #28 or #33	6194
#38	#36 and #37	1197
#39	#38 and #8	540

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Leczenie ŻChZZ

Dabigatran vs antagoniści witaminy K

RE-COVER I

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009 Dec 10;361(24):2342-52.

RE-COVER II

Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014 Feb 18;129(7):764-72.

Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, Brueckmann M, Fraessdorf M, Yusuf S, Schulman S. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation.* 2013 Nov 19;128(21):2325-32.*

Rywaroksaban vs antagoniści witaminy K

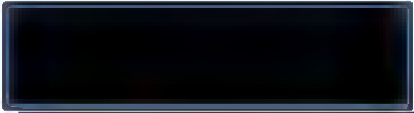
EINSTEIN-DVT

EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499-510.

EINSTEIN-PE

EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A.

* Poboczna publikacja do czterech badań dotyczących dabigatranu: RE-COVER I, RE-COVER II, RE-SONATE, RE-MEDY.



Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012 Apr 5;366(14):1287-97.

EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE*

van Bellen B, Bamber L, Correa de Carvalho F, Prins M, Wang M, Lensing AW. Reduction in the length of stay with rivaroxaban as a single-drug regimen for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin.* 2014 May;30(5):829-37.

Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Raskob GE, Berkowitz SD, Wells PS; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013 Sep 20;11(1):21.

Heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K

Pini 1994

Pini M(1), Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, Tagliaferri A, Dettori AG.; Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1994 Aug;72(2):191-7.

Das 1996

Das SK(1), Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV; Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg.* 1996 Jun;20(5):521-6; discussion 526-7.

Lopaciuk 1999

Lopaciuk S(1), Bielska-Falda H, Noszczyk W, Bielawiec M, Witkiewicz W, Filipecki S, Michalak J, Ciesielski L, Mackiewicz Z, Czestochowska E, Zawilska K, Cencora A; Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999 Jan;81(1):26-31.

Veiga 2000

Veiga F(1), Escribá A, Maluenda MP, López Rubio M, Margalet I, Lezana A, Gallego J, Ribera JM; Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost.* 2000 Oct;84(4):559-64.

Lopez-Beret 2001

Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblaz M, Martinez A, Lozano G, Romero A; Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep

* Dodatkowe publikacje odnalezione do badań EINSTEIN-DVT i PE.

venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery* (2001) 33:1 (77-90). Date of Publication: 2001

Beckman 2003

Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2003 Jun;89(6):953-8.

Kucher 2005

Kucher N, Quiroz R, McKean S, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Extended enoxaparin monotherapy for acute symptomatic pulmonary embolism. *Vasc Med.* 2005 Nov;10(4):251-6.

Profilaktyka wtórna ŻChZZ

Dabigatran vs warfaryna i vs placebo/brak leczenia

RE-MEDY i RE-SONATE

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):709-18.

Rywaroksaban vs placebo/brak leczenia

EINSTEIN-EXT

Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011 Jul;9(7):841-4.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Tabela 91. Prace wykluczone z przeglądu analiz pierwotnych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bamber 2013	Bamber L, Wang M.Y, Prins M.H, Ciniglio C, Bauersachs R, Lensing A.W.A, Cano S.J. Patient-reported treatment satisfaction with oral rivaroxaban versus standard therapy in the treatment of acute symptomatic deep-vein thrombosis. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> (2013) 110:4 (732-41). Date of Publication: 2013.	Niewłaściwy komparator; połączona grupa enoksaparyny i VKA
CANCER DACUS	Siragusa S, Saccullo G, Malato A, Ageno W, Imberti D, Mascheroni D, Bucherini E, Gallucci P, D'Alessio A, Prantera T, Spadaro P, Rotondo S, Di Micco P, Oriana V, Urbano O, Recchia F, Ghirarduzzi A, Lo Coco L, Mancuso S, Napolitano M, Russo A, Casuccio A, Rini GB. The optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study.	Niezgodność populacji – pacjenci z nowotworem
DACUS 2011	Siragusa S, Malato A, Saccullo G, Iorio A, Di Ianni M, Caracciolo C, Coco LL, Raso S, Santoro M, Guarneri FP, Tuttolomondo A, Pinto A, Pepe I, Casuccio A, Abbadessa V, Licata G, Battista Rini G, Mariani G, Di Fede G. Residual vein thrombosis for assessing duration of anticoagulation after unprovoked deep vein thrombosis of the lower limbs: the extended DACUS study. <i>Am J Hematol</i> . 2011 Nov;86(11):914-7.	Badanie nierandomizowane, pacjenci na podstawie diagnozy przypisywani do grup
Farahmand 2011	Farahmand S, Saeedi M, Seyed Javadi H.H, Khashayar P. High doses of warfarin are more beneficial than its low doses in patients with deep vein thrombosis. <i>American Journal of Emergency Medicine</i> (2011) 29:9 (1222-6). Date of Publication: November 2011.	Porównanie dwóch dawek warfaryny
Kleinjan 2010	Kleinjan A, Di Nisio M, Kamphuisen P.W, Buller H.R. Long-term treatment for cancer patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism - A randomized controlled trial. <i>Thrombosis Research</i> (2010) 125 SUPPL. 2 (S184). Date of Publication: April 2010.	Abstrakt konferencyjny
Lee 2005	Lee A.Y.Y, Rickles F.R, Julian J.A, Gent M, Baker R.I, Bowden C, Kakkar A.K, Prins M, Levine M.N. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2005) 23:10 (2123-9). Date of Publication: 2005.	Analiza post-hoc
Heinzl 2010a	Heinzl S. EINSTEIN Extension Study: Rivaroxaban reduces risk of recurring thromboembolism. <i>Krankenhauspharmazie</i> (2010) 31:5 (241). Date of Publication: May 2010	Abstrakt konferencyjny
Heinzl 2010b	Heinzl S. EINSTEIN Extension Study: Rivaroxaban significantly reduces the risk of recurrent thromboembolism. <i>Arzneimitteltherapie</i> (2010) 28:2 (69). Date of Publication: February 2010.	Abstrakt konferencyjny
Rathbun 2011	Rathbun SW, Stoner JA, Whitsett TL. Treatment of upper-extremity deep vein thrombosis. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> 2011 Oct; 9 (10): 1924-30.	Niezgodność populacji – pacjenci z nowotworem
Ridker 2003	Ridker P.M, Goldhaber S.Z, Danielson E, Rosenberg Y, Eby C.S, Deitcher S.R, Cushman M, Moll S, Kessler C.M, Elliott C.G, Paulson R, Wong T, Bauer K.A, Schwartz B.A, Miletich J.P.	Niska dawka warfaryny; interwencja

	Bounameaux H. Glynn R.J. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. <i>New England Journal of Medicine</i> (2003) 348:15 (1425-1434). Date of Publication: 10 Apr 2003.	niezgoda z wytycznymi klinicznymi
Mismetti 2003	Mismetti P. Mille D. Laporte S. Charlet V. Buchmuller-Cordier A. Jacquin J.-P. Fournel P. Dutrey-Dupagne C. Decousus H. Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: A pilot randomized trial. <i>Haematologica</i> (2003) 88:1 (67-73). Date of Publication: 1 Feb 2003	Niska dawka warfaryny; interwencja niezgodna z wytycznymi klinicznymi
Kearon 2004	Kearon C(1), Ginsberg JS, Anderson DR, Kovacs MJ, Wells P, Julian JA, Mackinnon B, Demers C, Douketis J, Turpie AG, Van Nguyen P, Green D, Kassis J, Kahn SR, Solymoss S, Desjardins L, Geerts W, Johnston M, Weitz JI, Hirsh J, Gent M; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. <i>J Thromb Haemost.</i> 2004 May;2(5):743-9.	Wdrożenie prewencji wtórnej po okresie krótszym niż 3 miesiące (w badaniu Kearon 2004 leczenie początkowe 1 miesiąc)
Vitovec 2009	Vítovec M(1), Golán L, Roztocil K, Linhart A; The development of persistent thrombotic masses in patients with deep venous thrombosis randomized to long-term anticoagulation treatment. <i>Vasa.</i> 2009 Aug;38(3):238-44. doi: 10.1024/0301-1526.38.3.238.	Brak uwzględnianych w niniejszej analizie punktów końcowych

Tabela 92. Prace wykluczone z przeglądu analiz wtórnych.

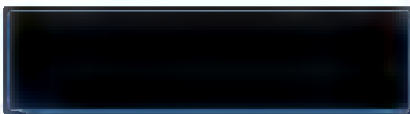
Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Tahir 2013	Tahir F. Riaz H. Riaz T. Badshah M.B. Riaz I.B. Hamza A. Mohiuddin H. The new oral anti-coagulants and the phase 3 clinical trials – a systematic review of the literature <i>Thrombosis Journal</i> (2013) 11:1 Article Number: 18. Date of Publication: 3 Sep 2013	Brak przeglądu w bazie EMBASE, przegląd w innej populacji niż ŻChZZ
Spyropoulos 2013	Spyropoulos A.C. Turpie A.G.G. Venous thromboembolism management: Where do novel anticoagulants fit? <i>Current Medical Research and Opinion</i> (2013) 29:7 (783-790). Date of Publication: July 2013	Brak przeglądu w bazie EMBASE
Holster 2013	Holster I.L. Valkhoff V.E. Kuipers E.J. Tjwa E.T.T.L. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis <i>Gastroenterology</i> (2013) 145:1 (105-112.e15). Date of Publication: July 2013	Przegląd w innej populacji niż ŻChZZ
Prescrire International 2013	Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Part 1 - Initial treatment: Usually a low-molecular-weight heparin <i>Prescrire International</i> (2013) 22:137 (99-104). Date of Publication: April 2013	Brak autorów, brak opisu metodyki
Sorbera 2005	Sorbera L.A. Bozzo J. Castaner J. Dabigatran/Dabigatran Etexilate: Prevention of DVT prevention of ischemic stroke thrombin inhibitor Drugs of the Future (2005) 30:9 (877-885). Date of Publication: September 2005	Przegląd niesystematyczny
Prandoni 2005	Prandoni P. Emerging strategies for treatment of venous thromboembolism <i>Expert Opinion on Emerging Drugs</i> (2005) 10:1 (87-94). Date of Publication: February 2005	Przegląd niesystematyczny

Aneks 4. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Tabela 93. Kryteria włączenia i wyłączenia – leczenie ŻChZZ.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Dabigatran vs antagoniści witaminy K		
RE-COVER I	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 18 lat. • Potwierdzona, ostra, objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lub zatorowość płucna. • Pacjenci, u których 6-miesięczna terapia lekami przeciwkrzepliwymi uznana została za stosowną. 	<ul style="list-style-type: none"> • Objawy choroby utrzymujące się przez dłużej niż 14 dni. • Zatorowość płucna z niestabilnością hemodynamiczną lub wymagająca leczenia trombolitycznego. • Inne wskazania do stosowania warfaryny. • Niestabilna choroba wieńcowa. • Wysokie ryzyko krwawienia. • Choroby wątroby z dwukrotnym przekroczeniem dopuszczalnego poziomu aminotransferazy alaninowej. • Klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min. • Przewidywana długość życia poniżej 6 miesięcy. • Przeciwwskazania do przyjmowania heparyny lub radiologicznego środka kontrastowego. • Ciąża lub ryzyko zajścia w ciążę. • Wymagana długoterminowa terapia lekami przeciwplatekowymi (≤ 100 mg/dzień kwasu acetylosalicylowego) było akceptowalne.
RE-COVER II	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 18 lat. • Potwierdzona, ostra, objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lub zatorowość płucna. • Pacjenci u których 6-miesięczna terapia lekami przeciwkrzepliwymi uznana została za stosowną. 	<ul style="list-style-type: none"> • Patrz kryteria wyłączenia RE-COVER I. • Wyjątek: zamiast dwukrotnego przekroczenia dopuszczalnego poziomu aminotransferazy alaninowej jak w badaniu RE-COVER I, tym razem trzykrotne.
Rywaroksaban vs antagoniści witaminy K		
EINSTEIN-DVT	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 18lat. • Potwierdzona ostra, objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich bez zatorowości płucnej. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie terapeutycznej dawki heparyny drobnocząsteczkowej, fondaparinyksu lub heparyny niefrakcjonowanej dłużej niż 48 godzin. • Przyjęcie więcej niż jednej dawki antagonisty witaminy k w okresie poprzedzającym randomizację. • Trombektomia, umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej, terapia fibrynolityczna trwającego epizodu choroby. • Przeciwwskazanie do leczenia przeciwkrzepliwego enoksaparyną, warfaryną lub

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		acenokumarolem. <ul style="list-style-type: none"> • 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 wsierdza. • Czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia. • Ciśnienie skurczowe powyżej 180 mm Hg lub rozkurczowe powyżej 110 mm Hg. • Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące środków antykoncepcyjnych, ciąża, karmienie piersią. • Przyjmowanie silnych inhibitorów (np. Inhibitor proteazy – enzym ludzkiego wirusa upośledzenia lub ketokonazol) lub induktorów cytochromu p-450 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina). • Udział w innym eksperymentalnym programie farmakoterapeutycznym w przeciągu 30 dni przed badaniami przesiewowymi. • Przewidywana długość życia poniżej 3 miesięcy.
EINSTEIN-PE	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 18lat. • Potwierdzona ostra, objawowa zatorowość płucna z/bez zakrzepicy żył głębokich. 	<ul style="list-style-type: none"> • Patrz kryteria wykluczenia EINSTEIN-DVT.
Heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K		
Pini 1994	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 18 lat. • Ostra zakrzepica żył głębokich (ZŻG) kończyny dolnej potwierdzona podczas flebografii lub pletyzmografii tensometrycznej w połączeniu z oznaczeniem stężenia dimeru D. 	<ul style="list-style-type: none"> • Czynne krwawienie • Przeciwwskazania do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego. • Ciąża. • Podejrzenie zatorowości płucnej. • ≥2 zdiagnozowanych poprzednio epizodów ZŻG i ZP. • Małopłytkowość indukowana heparyną. • Umieszczenie filtru w żyłę głównej. • Niedobór inhibitora krzepnięcia. • Antykoagulant toczniowy lub przeciwciała antyfosfolipidowe. • Spodziewana długość życia poniżej 3 miesięcy.
Das 1996	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 40 lat. • Zakrzepica żył głębokich (ZŻG). 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeciwwskazania do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego. • Alergia na jod. • Ciąża. • Nieumiejętność samodzielnego podania heparyny.

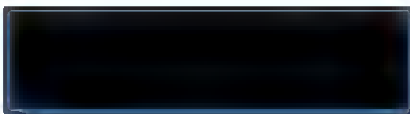


Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Lopaciuk 1999	<ul style="list-style-type: none">• Wiek > 18 lat.• Proksymalna zakrzepica żył głębokich (ZŻG) udokumentowana w badaniu flebograficznym.• Objawy ZŻG obserwowane < 3 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none">• Niemożność uczestnictwa w obserwacji ze względu na zbyt odległe miejsce zamieszkania.• Poważna choroba współistniejąca mogąca wpływać na ocenę skuteczności leków.• Przeciwwskazania do stosowania terapii przeciwkrzepliwej.• Ciąża.• Dziedziczna trombofilia.• Przeciwciała antyfosfolipidowe.• Terapia trobolityczna lub zaplanowany zabieg.• Zabieg w przeciągu 8 dni poprzedzających rozpoczęcie badania.• Interwencja w ośrodkowym układzie nerwowym.• Równoległa objawowa zatorowość płucna.• Żylna choroba zakrzepowo- zatorowa (ŻChZZ) w wywiadzie z 2 ostatnich lat.• Leczenie heparyną niefrakcjonowaną, heparyną drobnocząsteczkową lub doustnymi lekami w trakcie 72 godzin poprzedzających włączenie do badania.• Nowotwór lub tętniak będący przyczyną okluzji żył.• Niedrożność żyły głównej spowodowana umieszczeniem filtru.• Znana alergia na jod.• Spodziewana długość życia mniej niż 6 miesięcy.• Przyjmowanie leków hamujących funkcję płytek, gdy leczenie to nie może być przerwane.
Veiga 2000	<ul style="list-style-type: none">• Wiek > 75 lat.• Zdiagnozowana proksymalna zakrzepica żył głębokich (ZŻG) w badaniu flebograficznym	<ul style="list-style-type: none">• Czynna choroba wrzodowa.• Zaburzenia krzepnięcia.• Czynne krwawienie.• Alergia na środek kontrastowy.• Zaburzenia funkcji poznawczych bez nadzoru osoby trzeciej.• Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) w wywiadzie z 2 ostatnich lat.• Małopłytkowość indukowana heparyną.• Filtr w żyłę głównej.• Stany pierwotnej nadkrzepliwości.• Spodziewana długość życia poniżej 3 miesięcy.
Lopez-Beret 2001	<ul style="list-style-type: none">• Wiek > 18 lat.• Zakrzepica żył głębokich (ZŻG) kończyny dolnej potwierdzona w badaniu ultrasonograficznym.	<ul style="list-style-type: none">• Ciąża.• Poprzednie epizody ZŻG w tej samej kończynie dolnej.• Odnotowane w przeszłości komplikacje związane z przyjmowaniem heparyny lub acenokumarolu.• Pacjenci otrzymujący pełne dawki leków przeciwzakrzepowych w chwili skierowania.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Beckman 2003	<ul style="list-style-type: none"> Objawowa* zatorowość płucna potwierdzona badaniami radiologicznymi**. * objawy: duszność, zawroty głowy lub dyskomfort w klatce piersiowej. ** radiologiczne potwierdzenie: <ul style="list-style-type: none"> skany płuc (scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna) wskazujące z dużym prawdopodobieństwem na ZP, pozytywne wskazanie na podstawie spiralnej tomografii komputerowej przy zastosowaniu środka kontrastowego; pozytywny wynik angiografii płucnej. 	<ul style="list-style-type: none"> Zabieg chirurgiczny w przeciągu 5 dni poprzedzających rozpoczęcie badania. Czynne krwawienie. Udokumentowana alergia na heparynę. Przewidywana długość życia poniżej 90 dni. Stosowanie heparyny niefrakcjonowanej dłużej niż 36 godzin przed włączeniem do badania. Klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min. Nieemożność uczestniczenia w domowym programie terapii enoksaparyną.
Kucher 2005	<ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 18 lat. Objawy: ból w klatce piersiowej lub duszność. Diagnoza zatorowości płucnej na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> skany płuc (scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna) wskazujące z dużym prawdopodobieństwem na ZP, pozytywne wskazanie na podstawie spiralnej tomografii komputerowej przy zastosowaniu środka kontrastowego; pozytywny wynik konwencjonalnej angiografii płucnej. Diagnoza zakrzepicy żył głębokich na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> badania ultrasonograficznego; flebografii z kontrastem. 	<ul style="list-style-type: none"> Nieumiejętność wstrzyknięcia sobie samemu enoksaparyny, lub niemożność znalezienie członka rodziny, który mógłby się tym zająć. Nieemożność powrotu na wizyty kontrolne. Przewidywana długość życia poniżej 6 miesięcy. Wycofanie zgody. Terapia stosowanie heparyny niefrakcjonowanej dłużej niż 36 godzin przed włączeniem do badania. Klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min. Brak objawów zatorowości płucnej. Wstrząs kardiogeny. Dwuznaczny wynik badania obrazowego mającego wykazać zatorowość płucną. Ciąża.

Tabela 94. Kryteria włączenia i wyłączenia – profilaktyka wtórna.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Dabigatran vs warfaryna		
RE-MEDY	<ul style="list-style-type: none"> Wiek > 18 lat. Obiektywnie potwierdzona, objawowa, jedno- lub dwustronna proksymalna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lub zatorowość płucna. Terapia zaaprobowanymi lekami przeciwkrzepliwymi lub dabigatranem (pacjenci z badania RE-COVER I i RE-COVER II) przez 	<ul style="list-style-type: none"> Objawowa ZP lub ZZG w trakcie badania przesiewowego. Pacjenci podejrzeniem pierwotnej ZP pochodzenia innego niż kończyna dolna (np. kończyny górne, prawa część serca). Aktywne lub przewidywane umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej. Dłuższa niż 2 tygodnie przerwa w przyjmowaniu leków przeciwkrzepliwych w trakcie 3-6 miesięcznej terapii.



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	co najmniej 3 miesiące (do 12 miesięcy).	<ul style="list-style-type: none">• Pacjenci, którzy wg badaczy nie powinni być leczeni warfaryną.• Alergia na warfarynę lub dabigatran, lub jedną z substancji wchodzących w skład tych leków.• Wysokie ryzyko krwawienia.• Potwierdzona anemia (hemoglobina < 100 g/L).• Konieczność leczenia przeciwzakrzepowego zaburzeń innych niż żchzz.• Niestabilna choroba wieńcowa jak np. Niekontrolowane nadciśnienie w trakcie włączenia, bakteryjne zapalenie wsierdza lub odnotowany zawał serca w przeciągu ostatnich 3 miesięcy.• Dwukrotne przekroczenie dopuszczalnego poziomu aminotransferazy alaninowej.• Choroby wątroby (np. Ostre zapalenie wątroby, zapalenie typu B lub C, marskość wątroby).• Klirens kreatyniny < 30 ml/min.• Ciąża, karmienie, lub kobiety w wieku rozrodczym odmawiające przyjmowania leków antykoncepcyjnych.
Dabigatran vs placebo/brak leczenia		
RE-SONATE	<ul style="list-style-type: none">• Wiek > 18 lat.• Obiektywnie potwierdzona, objawowa, jedno- lub dwustronna proksymalna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lub zatorowość płucna.• Terapia zaaprobowanymi lekami przeciwkrzepliwymi lub dabigatranem (pacjenci z badania RE-COVER I i RE-COVER II) przez co najmniej 6 miesięcy (do 18 miesięcy).	<ul style="list-style-type: none">• Inne wskazanie do stosowania antagonisty witaminy K niż ZŻG z/bez ZP.• Pacjenci u których powinno być kontynuowane dotychczasowe leczenie ZP lub ZŻG.• 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 wsierdza.• Czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia.• Niekontrolowane nadciśnienie.• Przyjmowanie innego eksperymentalnego leku w przeciągu 30 dni poprzedzających randomizację.• Przewidywana długość życia poniżej 6 miesięcy.• Kobiety w wieku rozrodczym nieprzyjmujące środków antykoncepcyjnych, ciąża lub karmienie piersią.• Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na dabigatran.
Rywaroksaban vs placebo/brak leczenia		
EINSTEIN-EXT	<ul style="list-style-type: none">• Potwierdzona, objawowa zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna leczone od 6 do 12 miesięcy antagonistą witaminy K (w ramach badań EINSTEIN lub rutynowej terapii) lub	<ul style="list-style-type: none">• Patrz kryteria wykluczenia EINSTEIN-DVT.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	rywaroksabanem (w ramach badań EINSTEIN).	

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

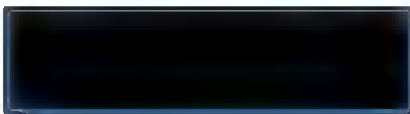
Tabela 95. Wyjściowe dane demograficzne – leczenie ŻChZZ.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Czynna choroba nowotworowa [n (%)]	Diagnoza początkowa			ŻChZZ w wywiadzie [n (%)]
						tylko ZŻG [n (%)]	tylko ZP [n (%)]	ZŻG i ZP [n (%)]	
RE-COVER I	dabigatran (n = 1273)	55,0 (15,8)	m: 738 (58); k: 535 (42,0)	28,9 (5,7)	64 (5,0)	880 (69,1)	270 (21,2)	121 (9,5)	327 (25,7)
	antagonista witaminy K (n = 1266)	54,4 (16,2)	m: 746 (59,9); k: 520 (41,1)	28,4 (5,5)	57 (4,5)	869 (68,6)	271 (21,4)	124 (9,8)	322 (25,4)
RE-COVER II	dabigatran (n = 1280)	54,7 (16,2)	m: 781 (61,0); k: 499 (39,0)	28,4 (5,8)	50 (3,9)	877 (68,5)	298 (23,3)	104 (8,1)	247 (19,3)
	antagonista witaminy K (n = 1289)	55,1 (16,3)	m: 777 (59,9); k: 512 (39,8)	28,4 (5,8)	50 (3,9)	873 (67,8)	297 (23,1)	117 (9,1)	203 (15,8)
EINSTEIN-PE	rywaroksaban (n = 2419)	57,9 (7,3)	m: 1309 (54,1); k: 916 (45,9)	b.d.	114 (4,7)	-	1793 (74,1)	603 (24,9)	455 (18,8)
	standardowa terapia (n = 2413)	57,5 (7,2)	m: 1247 (51,7); k: 1166 (48,3)	b.d.	109 (4,5)	-	1803 (75,0)	587 (24,3)	489 (20,3)
EINSTEIN-DVT	rywaroksaban (n = 1731)	55,8 (16,4)	m: 993 (57,4); k: 738 (42,6)	b.d.	118 (6,8)	1708 (98,7)	12 (0,7)	b.d.	336 (19,4)
	standardowa terapia (n = 1718)	56,4 (16,3)	m: 967 (56,3); k: 751 (43,7)	b.d.	89 (5,2)	1697 (98,8)	11 (0,6)	b.d.	330 (19,2)

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Czynna choroba nowotworowa [n (%)]	Diagnoza początkowa			ŻChZZ w wywiadzie [n (%)]
						tylko ZŻG [n (%)]	tylko ZP [n (%)]	ZŻG i ZP [n (%)]	
Pini 1994	enoksaparyna (n = 93)	65,4	m: 47 (50,5); k: 46 (49,5)	26,35	22 (23,6)	65 (69,8)	-	b.d.	12 (12,9)
	warfaryna (n = 94)	65,0	m: 54 (57,4); k: 40 (42,6)	26,88	23 (24,5)	70 (74,5)	-	b.d.	13 (13,8)
Das 1996	dalteparyna (n = 50)	65,3 (14,9)	m: 24 (48,0); k: 26 (52,0)	b.d.	b.d.	50 (100,0)	-	-	16 (32)
	warfaryna (n = 55)	58,6 (16,4)	m: 23 (41,8); k: 32 (58,2)	b.d.	b.d.	55 (100,0)	-	-	14 (25)
Lopaciuk 1999	nadroparyna (n = 98)	56,6 (16,2)	m: 45 (45,9); k: 53 (54,1)	b.d.	6 (6,1)	98 (100,0)	-	-	14 (14,3)
	acenokumarol (n = 95)	57,8 (14,6)	m: 49 (51,6); k: 46 (48,4)	b.d.	6 (6,3)	95 (100,0)	-	-	17 (17,9)
Veiga 2000	enoksaparyna (n = 50)	80,9	m: 17 (34,0); k: 33 (66,0)	b.d.	9 (18,0)	50 (100,0)	-	-	5* (10,0)
	acenokumarol (n = 50)	79,6	m: 24 (48,0); k: 26 (52,0)	b.d.	7 (14,0)	50 (100,0)	-	-	7* (14,0)
Lopez-Beret 2001	nadroparyna (n = 81)	65 (95% CI [†] ,62-69)	m: 31 (38,3); k: 50 (61,7)	b.d.	17 (20,9)	81 (100,0)	-	-	b.d.
	acenokumarol	66 (95% CI [†] ,62-69)	m: 38 (49,4); k: 39 (50,6)	b.d.	18 (23,3)	77 (100,0)	-	-	b.d.

* Więcej niż 2 lata temu.

† brak raportowanego SD, jako miara zastępcza podane 95% CI.



Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Czynna choroba nowotworowa [n (%)]	Diagnoza początkowa			ŻChZZ w wywiadzie [n (%)]
						tylko ZŻG [n (%)]	tylko ZP [n (%)]	ZŻG i ZP [n (%)]	
	(n = 77)	CI†,63-70)							
Beckman 2003	enoksaparyna (n = 40)	55 (13)	m: 6 (30); k: 14 (70)	b.d.	5 (13)		ZP: 40 (100%) ZŻG: brak danych		4 (10)
	standardowa terapia (n = 20)	56 (11)	m: 5 (25); k: 15 (75)	b.d.	3 (15)		ZP: 20 (100%) ZŻG: brak danych		2 (10)
Kucher 2005	enoksaparyna (n = 20)	52 (17)	m: 5 (25); k: 15 (75)	30 (6)	4 (20)	2 (10)	11 (55)	b.d.	5 (25)
	warfaryna (n = 20)	51 (18)	m: 6 (30); k: 14 (70)	33 (12)	2 (10)	5 (25)	10 (50)	b.d.	5 (25)

Tabela 96. Wyjściowe dane demograficzne – profilaktyka wtórna.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Czynna choroba nowotworowa [n (%)]	Diagnoza początkowa			ŻChZZ w wywiadzie [n (%)]
						tylko ZŻG [n (%)]	tylko ZP [n (%)]	ZŻG i ZP [n (%)]	
RE-MEDY	dabigatran (n = 1430)	55,4 (15,0)	m: 871 (60,9); k: 559 (39,1)	b.d.	60 (4,2)	938 (65,6)	324 (22,7)	167 (11,7)	b.d.
	antagonista witaminy K (n = 1426)	53,9 (15,3)	m: 871 (61,1); k: 555 (38,9)	b.d.	59 (4,1)	922 (64,7)	335 (23,5)	168 (11,8)	b.d.
RE-SONATE	dabigatran (n = 681)	56,1 (15,5)	m: 381 (55,9); k: 300 (44,1)	b.d.	1* (0,1)	431 (63,3)	183 (26,9)	47 (6,9)	b.d.
	placebo (n = 662)	55,5 (15,1)	m: 323 (55,0); k: 298 (45,0)	b.d.	2* (0,3)	441 (66,6)	178 (26,9)	35 (5,3)	b.d.
EINSTEIN-EXT	rywaroksaban (n = 602)	58,2 (15,6)	m: 354 (58,8); k: 248 (41,2)	b.d.	28 (4,7)	386 (64,1)	216 (35,9)	b.d.	108 (17,9)
	placebo (n = 594)	58,4 (16)	m: 339 (57,1); k: 255 (42,9)	b.d.	26 (4,4)	356 (59,9)	238 (40,1)	b.d.	84 (14,1)

* Nowotwór był w kryteriach wykluczających z badania, więc to jest przypadek złamania protokołu.

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

Tabela 97. Przyczyny nieukończenia badania – leczenie ŻChZZ.

	RE-COVER I		RE-COVER II		EINSTEIN-PE		EINSTEIN-DVT	
	dabigatran	antagonista witaminy K	dabigatran	antagonista witaminy K	rywaroksaban	standardowa terapia	rywaroksaban	standardowa terapia
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	b.d.	b.d.	1293	1296	2420	2413	1731	1718
Liczba pacjentów którzy otrzymali lek [n]	1273	1266	1279	1289	2412	2405	1718*	1705
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	b.d.	b.d.	1279	1289	2419	2413	1731	1718
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	b.d.	b.d.	1280	1288	2412	2405	1718	1711
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	101 (7,9)	97 (7,7)	125 (9,8)	116 (8,9)	258 (10,7)	297 (12,3)	196 (11,3)	244 (14,2)
Przyczyna nieukończenia [n (%)]								
Działania niepożądane	47 (3,7)	44 (3,4)	47 (3,7)	44 (3,4)	111 (4,6)	92 (3,8)	74 (4,3)	67 (3,9)
Złamanie protokołu	13 (1,0)	20 (1,6)	31 (2,4)	26 (2,0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Pacjenci utraceni z obserwacji	16 (1,3)	11 (0,9)	11 (0,9)	39 (3,0)	8 (0,3)	118 (4,9)	15 (0,9)	18 (1,0)
Wycofanie zgody	22 (1,7)	25 (2,0)	32 (2,5)	6 (0,5)	66 (2,7)	118 (4,9)	34 (2,0)	67 (3,9)

* 7 pacjentów nie otrzymało rywaroksabanu, 6 otrzymało enoksaparynę-VKA zamiast rywaroksabanu.

Inne przyczyny	3 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,3)	1 (0,1)	b.d.	b.d.		
----------------	---------	---------	---------	---------	------	------	--	--

% pacjentów, którzy nie ukończyli badania z poszczególnych powodów odnosi się do całkowitej liczby randomizowanych chorych.

Tabela 98. Przyczyny nieukończenia badania – leczenie ŻChZZ.

	Beckman 2003		Kucher 2005		Lopez-Beret 2001		Das 1996	
	enoksaparyna	standardowa terapia	enoksaparyna	warfaryna	nadroparyna	acenokumarol	dalteparyna	warfaryna
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	40	20	20	20	81	77	50	55
Liczba pacjentów którzy otrzymali lek [n]	40	20	20	20	81	77	50	55
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	40	20	20	20	81	77	44	42
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	40	20	20	20	81	77	50	55
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	6 (15)	1 (5)	4 (20)	1 (5)	2 (2,5)	8 (10,4)	6 (12,0)	13 (23,6)
Przyczyna nieukończenia [n (%)]								
Działania niepożądane	2 (5)	1 (5)	b.d.	b.d.	-	-	-	-
Złamanie protokołu	-	-	b.d.	b.d.	-	-	-	1 (1,8)
Pacjenci utraceni z obserwacji	-	-	b.d.	b.d.	-	-	1 (2,0)	-
Wycofanie zgody	2 (5)	-	4 (20)	-	-	-	-	-
Inne przyczyny	2 (5)	-	b.d.	1 (5)	2 (2,5)	8 (10,4)	5 (10,0)	12 (21,8)

% pacjentów, którzy nie ukończyli badania z poszczególnych powodów odnosi się do całkowitej liczby randomizowanych chorych.

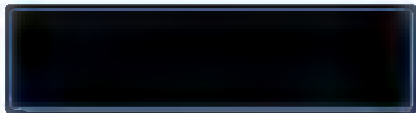


Tabela 99. Przyczyny nieukończenia badania – leczenie ŻChZZ.

	Veiga 2000		Lopaciuk 1999		Pini 1994	
	enoksaparyna	acenokumarol	nadroparyna	acenokumarol	enoksaparyna	warfaryna
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	50	50	101	101	93	94
Liczba pacjentów którzy otrzymali lek [n]	50	50	101	101	93	94
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	50	50	98	95	93	94
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	50	50	98	95	93	94
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	6 (6,3)	1 (1,1)	5 (5,3)
Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
Działania niepożądane	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Złamanie protokołu	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Pacjenci utraceni z obserwacji	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Wycofanie zgody	0 (0,0)	0 (0,0)	-	3	-	-
Inne przyczyny	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	3 (3,1)	1 (1,1)	5 (5,3)

% pacjentów, którzy nie ukończyli badania z poszczególnych powodów odnosi się do całkowitej liczby randomizowanych chorych.

Tabela 100. Przyczyny nieukończenia badania – profilaktyka wtórna.

	RE-MEDY		RE-SONATE		EINSTEIN-EXT	
	dabigatran	antagonista witaminy K	dabigatran	antagonista witaminy K	rywaroksaban	placebo
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	1435	1431	685	668	602	595
Liczba pacjentów którzy otrzymali lek [n]	1430	1426	681	662	598	590
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	1430	1426	681	662	602	594
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	1430	1426	684	659	598	590
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	82 (5,7)	95 (6,6)	14 (2,0)	11 (1,6)	76 (12,6)	93 (15,7)
Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
Działania niepożądane	23 (1,6)	22 (1,5)	1 (0,1)	4 (0,5)	39 (6,5)	18 (3,0)
Złamanie protokołu	9 (0,6)	13 (0,9)	5 (0,7)	2 (0,3)	b.d.	b.d.
Pacjenci utraceni z obserwacji	3 (2,1)	11 (0,8)	1 (0,1)	-	1 (0,2)	1 (0,2)
Wycofanie zgody	29 (2,0)	17 (1,2)	7 (1,0)	5 (0,7)	22 (3,7)	19 (3,2)
Inne przyczyny	18 (1,3)	32 (2,2)	-	-	b.d.	b.d.

% pacjentów, którzy nie ukończyli badania z poszczególnych powodów odnosi się do całkowitej liczby randomizowanych chorych.

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Tabela 101. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – leczenie ŻChZZ.

	RE- COVER I	RE- COVER II	EINSTEIN- DVT	EINSTEIN -PE	Beckman 2003	Kucher 2005	Pini 1994	Das 1996	Lopaciuk 1999	Veiga 2000	Lopez- Beret 2001
nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG)	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-
objawowa zatorowość płucna (ZP) niezakończona zgonem	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-
objawowa zatorowość płucna (ZP) zakończona zgonem	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-
objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG) + objawowa zatorowość płucna (ZP)	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
złożony punkt końcowy: objawowa, nawracająca zakrzepica żył głębokich (ZZG) lub poważne krwawienie;	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
wszystkie zgony	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+

	RE-COVER I	RE-COVER II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	Beckman 2003	Kucher 2005	Pini 1994	Das 1996	Lopaciuk 1999	Veiga 2000	Lopez-Beret 2001
poważne krwawienie	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
jakikolwiek krwawienie	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+
zdarzenia niepożądane	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-

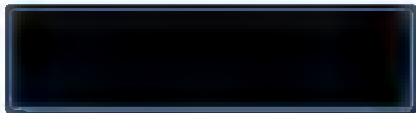


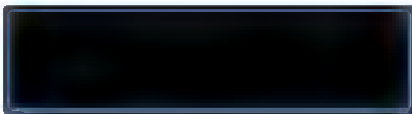
Tabela 102. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – profilaktyka wtórna.

	RE-MEDY	RE-SONATE	EINSTEIN-EXT
nawrót żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem	+	+	+
objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG)	+	+	+
objawowa zatorowość płucna (ZP) niezakończona zgonem	+	+	+
objawowa zatorowość płucna (ZP) zakończona zgonem	+	-	+
objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG) + objawowa zatorowość płucna (ZP)	-	-	-
złożony punkt końcowy: objawowa, nawracająca zakrzepica żył głębokich (ZZG) lub poważne krwawienie	-	-	-
wszystkie zgony	+	+	+
poważne krwawienie	+	+	+
poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	+	+	+
jakikolwiek krwawienie	+	+	-
zdarzenia niepożądane	+	+	-

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Tabela 103. Metodyka badań – leczenie ŻChZZ.

Badanie	RE-COVER I	RE-COVER-II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	Beckman 2003	Kucher 2005
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (228 ośrodków w 29 krajach)	Badanie wieloośrodkowe (208 ośrodków w 31 krajach)	B.d.	Badanie wieloośrodkowe (263 ośrodki w 38 krajach)	Badanie jednoośrodkowe (Stany Zjednoczone)	Badanie jednoośrodkowe (Stany Zjednoczone)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	2564/2539/2440 faza zaśl.; 2539 faza zaśl. + faza kontynuacji obserw.	2589/2568/2568	2269/2268/2269	4833/4832/4832	60/60/60	40/40/40
Czas obserwacji	6 miesięcy + 30 dni	6 miesięcy + 30 dni	12 miesięcy	12 miesięcy	90 dni	90 dni
Populacja	Pacjenci z ostrą chorobą zakrzepowo-zatorową	Pacjenci z ostrą chorobą zakrzepowo-zatorową	Pacjenci z objawową, ostrą chorobą zakrzepowo-zatorową	Pacjenci z objawową, ostrą zatorowością płucną, z chorobą zakrzepowo-zatorową lub bez	Pacjenci z objawową, ostrą zatorowością płucną	Pacjenci z objawową, ostrą zatorowością płucną
Porównywane interwencje	- dabigatran – 150 mg 2 x dz. - warfaryna – dawka wg INR	- dabigatran – 150 mg 2 x dz. - warfaryna – dawka wg INR	- rywaroksaban – 15 mg 2 x dz. przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg 1 x dz. przez okres 3, 6 albo 12 m-cy - warfaryna – dawka wg INR	- rywaroksaban – 15 mg 2 x dz. przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg 1 x dz. przez okres 3, 6 albo 12 m-cy - warfaryna – dawka wg INR	- enoksaparyna – 1,5 mg/kg 1 x dz. lub 1,0 mg/kg 1 x dz. (50/50% pacj.) - warfaryna – dawka wg INR	- enoksaparyna – 1 mg/kg 2 x dz. przez 10-18 dni, następnie 1,5 mg/kg - warfaryna – dawka wg INR
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie



Badanie	RE-COVER I	RE-COVER-II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	Beckman 2003	Kucher 2005
Udział sponsora	Opisany. Badanie finansowane przez Boehringer Ingelheim	Opisany. Badanie finansowane przez Boehringer Ingelheim	Opisany. Badanie sponsorowane przez Bayer Schering Pharma i Ortho-McNeil	Opisany. Badanie sponsorowane przez Bayer Health-Care i Janssen Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez Aventis i National Institutes of Health	Opisany. Badanie sponsorowane przez Sanofi-Aventis Pharmaceuticals Inc.
Analiza ITT	mITT (zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali \geq 1 dawkę leku)	mITT (zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali \geq 1 dawkę leku)	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Non-inferiority Superiority: gdy wykazano non-inferiority	Non-inferiority Superiority: gdy wykazano non-inferiority	Non-inferiority	Non-inferiority	B.d.	B.d.

B.d. – brak danych.

Tabela 104. Metodyka badań – leczenie ŻChZZ.

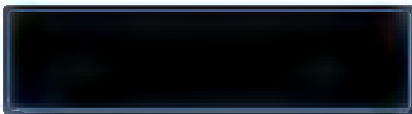
Badanie	Pini 1994	Das 1996	Lopaciuk 1999	Veiga 2000	Lopez-Beret 2001
Metoda badania	Randomizowane, otwarte*, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	Badanie jednoośrodkowe (Włochy)	Badanie jednoośrodkowe (Wielka Brytania)	Badanie wieloośrodkowe (11 ośrodków w Polsce)	Badanie jednoośrodkowe (Hiszpania)	Badanie jednoośrodkowe (Hiszpania)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	187/187/187	105/86/105	202/193/193	100/100/100	158/158/158
Czas obserwacji	3 miesiące + 9 miesięcy	3 miesiące	3 miesiące + 9 miesięcy	3 miesiące + 1 rok	3 miesiące lub 6 miesięcy + odpowiednio 9 miesięcy lub 6 miesięcy

* Z opisu badania wysunięto wysoce prawdopodobne przypuszczenie, iż jest to badanie otwarte; nie zostało to jednak napisane w badaniu wprost.

Badanie	Pini 1994	Das 1996	Lopaciuk 1999	Veiga 2000	Lopez-Beret 2001
Populacja	Pacjenci z objawową zakrzepicą żył głębokich	Pacjenci z zakrzepicą żył głębokich	Pacjenci ze zdiagnozowaną zakrzepicą żył głębokich	Starsi pacjenci z chorobą zakrzepowo-zatorową	Pacjenci ze zdiagnozowaną zakrzepicą żył głębokich
Porównywane interwencje	- enoksaparyna – 40 mg 1 x dz. - warfaryna – dawka wg INR	- dalteparyna – 5000 j.m. 1 x dz. - warfaryna – dawka wg INR	- nadroparyna – 85 j.m. 1 x dz. - acenokumarol – dawka wg INR	- enoksaparyna – 40 mg 1 x dz. - acenokumarol – dawka wg INR	- nadroparyna – 0,1 mg/10 kg 2 x dz. przez 3 m-ce, następnie 0,1 mg/10 kg - acenokumarol – dawka wg INR
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
Udział sponsora	Opisany. Badanie finansowane przez Rhône-Poulenc Rorer	Opisany. Badanie finansowane przez Kabi Pharmacia	Opisany. Badanie sponsorowane przez Sanofi	Opisany. Badanie sponsorowane przez Sanofi	Nieopisany
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Non-inferiority	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.

Tabela 105. Metodyka badań – profilaktyka wtórna.

Badanie	RE-MEDY	RE-SONATE	EINSTEIN-EXT
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (265 ośrodków w 33 krajach)	Badanie wieloośrodkowe (147 ośrodków w 21 krajach)	B.d.
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	2866/2856/2856	1353/1343/1343	1197/1196/1188
Czas obserwacji	18 miesięcy	6 miesięcy	6 lub 12 miesięcy
Populacja	Pacjenci z chorobą zakrzepowo-zatorową, którzy ukończyli co najmniej 3 miesiące leczenia	Pacjenci z chorobą zakrzepowo-zatorową, którzy ukończyli co najmniej 3 miesiące leczenia	Pacjenci z potwierdzoną objawową zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną leczeni przez 6

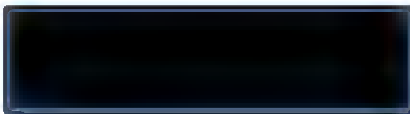


Badanie	RE-MEDY	RE-SONATE	EINSTEIN-EXT
			lub 12 miesięcy
Porównywane interwencje	- dabigatran – 150 mg 2 x dz. - placebo	- dabigatran – 150 mg 2 x dz. - warfaryna	- rywaroksaban – 15 mg 2 x dz. przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg 1 x dz.przez okres 3, 6 albo 12 m-cy - placebo
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie finansowane przez Boehringer Ingelheim	Opisany. Badanie finansowane przez Boehringer Ingelheim	Opisany. Badanie finansowane przez Bayer Schering Pharma and Ortho-McNeil
Analiza ITT	mITT (zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali \geq 1 dawkę leku)	mITT (zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali \geq 1 dawkę leku)	Tak
Hipoteza	Non-inferiority	Superiority	Superiority

Aneks 9. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tabela 106. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Leczenie ŻChZZ							
Dabigatran vs VKA							
RE-COVER I	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
RE-COVER II	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Rywaroksaban vs VKA							
EINSTEIN-DVT	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
EINSTEIN-PE	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	nieznane
Heparyny drobnocząsteczkowe vs VKA							
Pini 1994	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	nieznane
Das 1996	niskie	niskie	nieznane	nieznane	wysokie	niskie	wysokie
Lopaciuk 1999	nieznane	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
Veiga 2000	nieznane	niskie	nieznane	niskie	nieznane	niskie	nieznane
Lopez-Beret 2001	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	nieznane
Beckman 2003	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
Kucher 2005	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie	niskie	wysokie



Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Profilaktyka wtórna ŻChZZ							
Rywaroksaban vs placebo							
EINSTEIN-EXT	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Dabigatran vs VKA							
RE-MEDY	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Dabigatran vs placebo							
RE-SONATE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego

- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość*
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

* Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

Aneks 10. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tabela 107. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
Leczenie ŻChZZ					
NCT00291330	Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism (RE-COVER I)	dabigatran etexilate 150 mg	warfaryna (INR 2-3)	Tak	Schulman 2014* Schulman 2009† Majeed 2009‡
NCT00680186	Phase III Study Testing Efficacy & Safety of Oral Dabigatran Etexilate vs Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symp Venous Thromboembolism (VTE) (RE-COVER II)	dabigatran etexilate 150 mg	warfaryna (INR 2-3)	Tak	Schulman 2014* Majeed 2009‡
NCT00439777	Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic	rywaroksaban	antagonista witaminy K poprzedzony leczeniem	Tak	EINSTEIN-PE Investigators§ van Bellen 2014*

* Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):764-72.

† Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2342-52.

‡ Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, Brueckmann M, Fraessdorf M, Yusuf S, Schulman S. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013 Nov 19;128(21):2325-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002332. Epub 2013 Sep 30.

§ EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287-97. doi: 10.1056/NEJMoa1113572. Epub 2012 Mar 26.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
	Pulmonary Embolism - The EINSTEIN PE Study		wstępnym enoksaparyną		Wang 2013 [†] Prins 2013(1) [‡] Prins 2013(2) [§]
NCT00440193	Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis - The EINSTEIN DVT Study	rywaroksaban	antagonista witaminy K poprzedzony leczeniem wstępnym enoksaparyną	Tak	EINSTEIN Investigators** Van Bellen 2014 [§] Wang 2013 [‡] Prins 2013(1) * Prins 2013(2) [†] Cohen 2012 ^{††} Cano 2012 ^{‡‡}
Profilaktyka wtórna ŻChZZ					

* Prins MH, Lensing AW. Derivation of the non-inferiority margin for the evaluation of direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *Thromb J*. 2013 Jul 6;11(1):13. doi: 10.1186/1477-9560-11-13.

† Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Raskob GE, Berkowitz SD, Wells PS; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013 Sep 20;11(1):21.

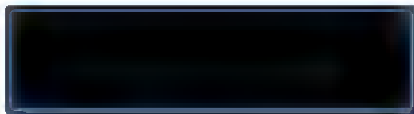
‡ Wang Y, Wang C, Chen Z, Zhang J, Liu Z, Jin B, Ying K, Liu C, Shao Y, Jing Z, Meng IL, Prins MH, Pap AF, Müller K, Lensing AW; Chinese EINSTEIN Investigators. Rivaroxaban for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in Chinese patients: a subgroup analysis of the EINSTEIN DVT and PE studies. *Thromb J*. 2013 Dec 16;11(1):25. doi: 10.1186/1477-9560-11-25.

§ van Bellen B, Bamber L, Correa de Carvalho F, Prins M, Wang M, Lensing AW. Reduction in the length of stay with rivaroxaban as a single-drug regimen for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jan 22.

** EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499-510.

†† Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2012 Jun;107(6):1035-43. doi: 10.1160/TH11-12-0859. Epub 2012 Feb 28. Review.

‡‡ Cano SJ, Lamping DL, Bamber L, Smith S. The Anti-Clot Treatment Scale (ACTS) in clinical trials: cross-cultural validation in venous thromboembolism patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2012 Sep 26;10:120.



NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT00558259	Twice-daily Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in the Long Term Prevention of Recurrent Symptomatic VTE (RE-SONATE)	dabigatran etexilate 150 mg (dwa razy dziennie)	placebo dwa razy dziennie	Tak	Majeed 2013* Schulman 2013*
NCT00329238	Secondary Prevention of Venous Thrombo Embolism (VTE). (RE-MEDY)	dabigatran	warfaryna	Tak	Majeed 2013* Schulman 2013*
NCT00439725	Once - Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban In The Long-Term Prevention Of Recurrent Symptomatic Venous Thromboembolism In Patients With Symptomatic Deep-Vein Thrombosis Or Pulmonary Embolism. The Einstein-Extension Study	rywaroksaban	placebo	Tak	Cohen 2012** EINSTEIN Investigators**

Nie zidentyfikowano na stronie ClinicalTrials.gov randomizowanych zakończonych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO) bez informacji nt statusu bądź przerwanych, bez dostępnych wyników.

* Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvanne AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Feb 21;368(8):709-18. doi: 10.1056/NEJMoa1113697.

Aneks 11. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration)

Komunikatów bezpieczeństwa dla dabigatranu w leczeniu i prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) poszukiwano na stronach: EMA, URPL, FDA.

EMA³¹

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) znaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Pradaxa:

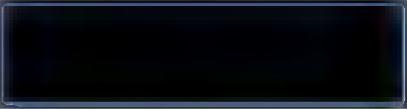
Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Pradaxa (obserwowane u więcej niż jednego pacjenta na 10) to krwawienia.

Leku Pradaxa nie należy stosować u pacjentów, u których występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek, którzy mają obecnie znaczne krwawienie lub mają stan narażający ich na znaczne ryzyko poważnych krwawień. Lek nie może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwzakrzepowe, z wyjątkiem szczególnych sytuacji, takich jak, gdy pacjent ma zmieniane leczenie z dabigatranu na inny lek lub ma zmieniane leczenie na dabigatran. Preparatu Pradaxa nie należy także stosować u pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów przyjmujących doustnie lub w iniekcji ketokonazol i itrakonazol, cyklosporynę lub dronedaron.

URPL³²

W dniu 10 września 2013 roku Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) opublikował komunikat dotyczący stosowania nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych Eliquis, Pradaxa, Xarelto.

Eliquis® (apiksaban), Pradaxa® (eteksylan dabigatranu) i Xarelto® (rywaroksaban) są doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, które w ostatnich latach były dopuszczone do stosowania we wskazaniach, w których przez dziesięciolecia stosowano antagonistów witaminy K (warfaryna, fenprokumon i acenokumarol) lub heparynę drobnocząsteczkową (LMWH). Inaczej niż w przypadku antagonistów witaminy K, podczas stosowania tych nowych leków nie ma konieczności regularnego monitorowania działania przeciwzakrzepowego.



Jednak badania kliniczne i doświadczenie po wprowadzeniu tych leków do obrotu wykazały, że występowanie ciężkich krwawień, w tym krwawień powodujących zgon, nie jest ograniczone do antagonistów witaminy K/HDCz, ale jest także istotnym ryzykiem również w przypadku nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych. Ponadto, zgłoszenia otrzymane po wprowadzeniu tych leków do praktyki klinicznej wskazują, że nie wszyscy lekarze przepisujący w/w leki są wystarczająco zaznajomieni z informacjami dotyczącymi postępowania w zakresie ryzyka krwawienia.

Zalecenia

W świetle powyższego, lekarze przepisujący powinni rozważyć ryzyko krwawienia u każdego pacjenta leczonego NOAC uwzględniając dawkowanie, przeciwwskazania oraz ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania tych leków. Między nowymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi występują różnice w zakresie przeciwwskazań, ale następujące przeciwwskazania są wspólne:

- Czynne krwawienie o istotnym znaczeniu klinicznym.
- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli zostanie uznany za istotny czynnik ryzyka wystąpienia ciężkiego krwawienia. Mogą one obejmować czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny w obrębie mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, przebyty ostatnio krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzoną lub podejrzaną obecność żyłaków przełyku, żylna-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych.
- Jednoczesne leczenie jakimikolwiek innymi produktami przeciwzakrzepowymi, np. heparyną niefrakcjonowaną, heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna i inne) – z wyjątkiem zmiany leczenia z lub na nowy doustny lek przeciwzakrzepowy (Eliquis[®], Pradaxa[®], Xarelto[®]) lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego.

Ważne jest, aby zwracać uwagę na zalecane dawkowanie oraz ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia. Informacje te dotyczą starannej oceny stosunku korzyści i ryzyka u pacjentów z nieprawidłowościami, stanami chorobowymi, lub poddawanych zabiegom i (lub) leczeniu (lekami takim jak NLPZ i lekami przeciwplytkowymi), zwiększającymi ryzyko wystąpienia ciężkiego krwawienia. Ponadto w czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawień, zwłaszcza u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka krwawienia.

Należy również zwracać uwagę na czynność nerek. Niewydolność nerek może być przeciwwskazaniem do stosowania lub powodem rozważenia niestosowania tych leków lub zmniejszenia ich dawki. Proszę zapoznać się z odpowiednimi informacjami o poszczególnych produktach, ponieważ zalecenia są różne dla tych trzech leków.

Nie ma obecnie specyficznego antidotum dla produktów Eliquis®, Pradaxa® lub Xarelto®. Informacje o każdym produkcie zawierają porady dotyczące leczenia w przypadku powikłań krwotocznych.

Odnaleziono także komunikat z 20 grudnia 2012 roku, zgodnie z którym produkt leczniczy Pradaxa® jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów ze sztuczną zastawką serca, wymagających leczenia przeciwzakrzepowego. Firma Boehringer Ingelheim informuje o wprowadzeniu nowego przeciwwskazania do stosowania leku Pradaxa® u pacjentów ze sztuczną zastawką serca, wymagających leczenia przeciwzakrzepowego.

W miejsce dotychczasowego ostrzeżenia w punkcie 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), niezalecającego stosowania leku Pradaxa® u pacjentów ze sztuczną zastawką serca wprowadzono przeciwwskazanie wynikające z nowych danych uzyskanych z badań klinicznych.

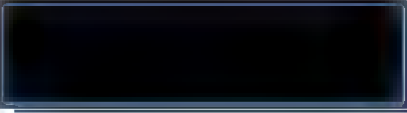
FDA/MedWatch^{33,34}

Na stronie internetowej FDA/MedWatch odnaleziono dwa komunikaty dotyczące bezpieczeństwa zastosowania dabigatranu:

- Pradaxa (dabigatran): komunikat dotyczący bezpieczeństwa leku – mniejsze ryzyko udaru mózgu i zgonu, ale większe ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (13.05.2014).

FDA zakończyła niedawno nowe badanie porównujące dabigatran z warfaryną pod względem ryzyka związanego z udarem niedokrwinnym lub zakrzepem, krwawieniem do mózgu, dużym krwawieniem do przewodu pokarmowego, jakimkolwiek krwawieniem, zawałem serca i zgonem. Nowe badanie wykazało, że wśród nowych użytkowników leków na rozrzedzenie krwi, leczenie dabigatranem było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia udarów związanych z zakrzepami, krwawieniami do mózgu i zgonem niż warfaryna. Badanie wykazało również zwiększone ryzyko poważnych krwawień z przewodu pokarmowego związanych z leczeniem dabigatranem w porównaniu z warfaryną. Zagrożenie zawałem mięśnia sercowego był podobne dla obydwu leków.

Zalecenie: Pacjenci nie powinni przerywać stosowania leku Pradaxa (lub warfaryny) bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Zaprzeszanie stosowania leków na rozrzedzenie krwi, takich jak Pradaxa i warfaryna może zwiększać ryzyko udaru mózgu i prowadzić do trwałego kalectwa i zgonu. Lekarze przepisujący preparat Pradaxa powinni nadal stosować się do zaleceń dawkowania leku na etykiecie.

- 
-
- Pradaxa (dabigatran): komunikat dotyczący bezpieczeństwa – lek nie powinien być stosowany u pacjentów ze sztuczną zastawką serca (19.12.2012).

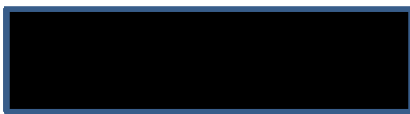
Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (Food and Drug Administration, FDA) informuje pracowników służby zdrowia i pacjentów, że lek przeciwzakrzepowy Pradaxa (dabigatran) nie powinien być stosowany w celu zapobiegania udarom lub zakrzepom u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca. Badanie kliniczne w Europie (RE-ALIGN) zostało przerwane, ponieważ stosujący lek Pradaxa byli bardziej narażeni na udary, ataki serca i zakrzepy tworzące się na mechanicznych zastawkach serca, niż stosujący warfarynę. Wystąpiło również więcej przypadków krwawień po operacjach zastawek w przypadku pacjentów stosujących lek Pradaxa niż w przypadku pacjentów otrzymujących warfarynę.

Zalecenie: Pracownicy służby zdrowia powinni niezwłocznie zmienić leczenie u pacjenta z mechaniczną zastawką serca, który przyjmuje lek Pradaxa. Zastosowanie Pradaxa u pacjentów z innego rodzaju sztuczną zastawką wykonaną z naturalnej tkanki biologicznej nie zostało ocenione i nie jest zalecane. Pacjenci nie powinni przerywać przyjmowania leków przeciwzakrzepowych bez konsultacji z lekarzem. Nagłe zaprzestanie przyjmowania leku Pradaxa lub innych leków przeciwzakrzepowych może zwiększać ryzyko zakrzepów i udaru mózgu.

Aneks 12. Schemat terapii

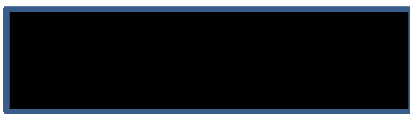
Tabela 108. Schemat terapii – leczenie ŻChZZ.

Badanie	Interwencja		Komparator	
	Leczenie wstępne (faza ostra)	Leczenie właściwe	Leczenie wstępne (faza ostra)	Leczenie właściwe
RE-COVER I	<p>Pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe przez około 10 dni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • heparyna niefrakcjonowana <i>i.v.</i> (11,3%); • heparyna drobnocząsteczkowa <i>s.c.</i> (89,4%); • fondaparynuks <i>s.c.</i> (3,9%). 	<p>Po leczeniu pozajelitowymi nie krótszym niż 5 dni, gdy „fikcyjny” INR wyniesie co najmniej 2,0 przez kolejne 2 dni, rozpoczęcie terapii dabigatranem w dawce 150 mg dwa razy dziennie + placebo przez okres 6 miesięcy</p>	<p>Pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe przez około 10 dni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • heparyna niefrakcjonowana <i>i.v.</i> (13,0%); • heparyna drobnocząsteczkowa <i>s.c.</i> (90,7%); • fondaparynuks <i>s.c.</i> (2,8%). 	<p>Po leczeniu pozajelitowymi nie krótszym niż 5 dni, gdy INR wyniesie co najmniej 2,0 przez kolejne 2 dni, rozpoczęcie terapii warfaryną w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0 + placebo przez okres 6 miesięcy</p>
RE-COVER II	<p>Pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe przez około 10 dni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • heparyna niefrakcjonowana <i>i.v.</i> (15,5%); • heparyna drobnocząsteczkowa <i>s.c.</i> (85,5%); • fondaparynuks <i>s.c.</i> (2,5%). 	<p>Po leczeniu pozajelitowymi nie krótszym niż 5 dni, gdy „fikcyjny” INR wyniesie co najmniej 2,0 przez kolejne 2 dni, rozpoczęcie terapii dabigatranem w dawce 150 mg dwa razy dziennie + placebo przez okres 6 miesięcy</p>	<p>Pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe przez około 10 dni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • heparyna niefrakcjonowana <i>i.v.</i> (16,1%); • heparyna drobnocząsteczkowa <i>s.c.</i> (89,1%); • fondaparynuks <i>s.c.</i> (1,6%). 	<p>Po leczeniu pozajelitowymi nie krótszym niż 5 dni, gdy INR wyniesie co najmniej 2,0 przez kolejne 2 dni, rozpoczęcie terapii warfaryną w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0 + placebo przez okres 6 miesięcy</p>
EINSTEIN-PE	<p>Pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe trwające od 1 do 2 dni poprzedzających randomizację:</p> <ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa <i>s.c.</i> albo fondaparynuks <i>s.c.</i> (92,5%). 	<p>Po randomizacji terapia rywaroksabanem w dawce 15 mg dwa razy dziennie przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz dziennie przez okres 3, 6 albo 12 miesięcy</p>	<p>Pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe trwające od 1 do 2 dni poprzedzających randomizację:</p> <ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa <i>s.c.</i> albo fondaparynuks <i>s.c.</i> (92,1%). 	<p>Po randomizacji rozpoczęcie standardowej terapii, tj. enoksaparyna w dawce 1,0 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie nie krócej niż 5 dni, aż INR wyniesie co najmniej 2,0 przez kolejne 2 dni, następnie warfaryna lub acenokumarol w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0 przyjmowana przez okres</p>



				3, 6 albo 12 miesięcy; terapię VKA rozpoczynano w ciągu pierwszych 48 h od randomizacji
EINSTEIN-DVT	Pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe trwające od 1 do 2 dni poprzedzających randomizację: <ul style="list-style-type: none">• heparyna drobnocząsteczkowa s.c. albo fondaparynuks s.c. (73,0%).	Po randomizacji terapia rywaroksabanem w dawce 15 mg dwa razy dziennie przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz dziennie przez okres 3, 6 albo 12 miesięcy	Pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe trwające od 1 do 2 dni poprzedzających randomizację: <ul style="list-style-type: none">• heparyna drobnocząsteczkowa s.c. albo fondaparynuks s.c. (71,0%).	Po randomizacji rozpoczęcie standardowej terapii, tj. enoksaparyna w dawce 1,0 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie nie krócej niż 5 dni, aż INR wyniesie co najmniej 2,0 przez kolejne 2 dni; następnie warfaryna lub acenokumarol w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0 przyjmowana przez okres 3, 6 albo 12 miesięcy; terapię VKA rozpoczynano w ciągu pierwszych 48 h od randomizacji
Pini 1994	Heparyna sodowa w dawce 5000 j.m. we wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie 10-dniowe leczenie heparyną wapniową podawaną podskórną w dawce około 250 j.m./kg dwa razy dziennie (dawka heparyny wapniowej dostosowywana na podstawie badania czasu kaolinowo-kefalinowego (ang. aPTT – activated partial thromboplastin time))	Enoksaparyna podskórną w dawce 40 mg (4000 j.m. anty-Xa) raz dziennie	Heparyna sodowa w dawce 5000 j.m. we wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie 10-dniowe leczenie heparyną wapniową podawaną podskórną w dawce około 250 j.m./kg dwa razy dziennie (dawka heparyny wapniowej dostosowywana na podstawie badania czasu kaolinowo-kefalinowego (ang. aPTT – activated partial thromboplastin time))	Warfaryna sodu w dawce początkowej 10 mg, 4 dni przed planowanym zakończeniem przyjmowania heparyny, a następnie warfaryna w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,5 przyjmowana przez okres 3 miesięcy
Das 1996	10-dniowe leczenie heparyną podawaną podskórną	Dalteparyna podskórną w dawce 5000 j.m. anty-Xa raz dziennie	10-dniowe leczenie heparyną podawaną podskórną	Leczenie warfaryną rozpoczynane w 8. dniu leczenia wstępnego w dawce: <ul style="list-style-type: none">• 3 pierwsze dni - 9 mg;• kolejne dni - utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0 przyjmowana przez okres 3 miesięcy
Lopaciuk 1999	Nadroparyna w dawce 85 j.m. anty-	Nadroparyna w dawce 85 j.m.	Nadroparyna w dawce 85 j.m. anty-	Leczenie acenokumarolem

	Xa/kg dwa razy dziennie przez okres 10 dni	anty-Xa/kg raz dziennie przez okres 3 miesięcy	Xa/kg dwa razy dziennie przez okres 10 dni	rozpoczynane w 7. dniu leczenia wstępnego, co najmniej 4 dni przed zakończeniem leczenia nadroparyną; acenokumarol w dawce: <ul style="list-style-type: none"> • 1. dzień – 6 mg; • 2. dzień – 4 mg; • utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0 przyjmowany przez okres 3 miesięcy
Veiga 2000	Heparyna sodowa w dawce 5000 j.m. we wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie w dawce 4000 j.m. co 4 godziny; kolejne dawki dostosowywane na podstawie badania czasu kaolinowo-kafalinowego (aPTT) aby utrzymać INR w przedziale (1,5-2,0) wartości bazowej; leczenie kontynuowane przez 10 dni	Enoksaparyna podskórnie w dawce 40 mg (4000 j.m. anty-Xa) raz dziennie	Heparyna sodowa w dawce 5000 j.m. we wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie w dawce 4000 j.m. co 4 godziny; kolejne dawki dostosowywane na podstawie badania czasu kaolinowo-kafalinowego (aPTT) aby utrzymać INR w przedziale (1,5-2,0) wartości bazowej; leczenie kontynuowane przez 10 dni	Acenokumarol w dawce początkowej 4 mg podanej w 9. dniu przyjmowania heparyny, a następnie acenokumarol w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0 przyjmowany przez okres 3 miesięcy
Lopez-Beret 2001	Nadroparyna w dawce 0,1 ml/10kg podawana podskórnie co 12h	Nadroparyna w dawce 0,1 ml/10 kg podawana podskórnie dwa razy dziennie do końca 3. miesiąca; następnie przez kolejne 3 miesiące nadroparyna w dawce 0,1 ml/10 kg podawana podskórnie raz dziennie do momentu zakończenia terapii (6. miesiąc)	Nadroparyna w dawce 0,1 ml/10kg podawana podskórnie co 12h	Warfaryna w dawce początkowej 4 mg, terapia rozpoczynana w 3. dniu terapii wstępnej, nadroparyna podawana nie krócej niż 5 dni, aż INR wyniesie co najmniej 2,0 przez kolejne 2 dni, następnie warfaryna w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0 przyjmowana przez okres 3 albo 6 miesięcy.
Beckman 2003	Enoksaparyna w dawce 1,0 mg/kg dwa razy dziennie przez okres 14 dni	Przez kolejne 76 dni: <ul style="list-style-type: none"> • 50% badanych przyjmuje enoksaparynę w dawce 1,5 mg/kg raz dziennie; • 50% badanych przyjmuje 	Heparyna niefrakcjonowana podawana dożylnie przez okres co najmniej 5 dni w dawce utrzymującej aPTT w przedziale 60-80s	Warfaryna w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0, przyjmowana do momentu zakończenia terapii (90. dzień)



		enoksaparynę w dawce 1,0 mg/kg raz dziennie.		
Kucher 2005	-	Enoksaparyna w dawce 1 mg/kg dwa razy dziennie przez okres 10-18 dni, a następnie w dawce 1,5 mg/kg przez kolejne dni; terapia zakończona po 90 dniach	Enoksaparyna w dawce 1 mg/kg dwa razy dziennie (co najmniej 10 dawek)	Warfaryna podawana razem z enoksaparyną przez co najmniej 4 dni; warfaryna w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0, przyjmowana do momentu zakończenia terapii (90. dzień)

Tabela 109. Schemat terapii – profilaktyka wtórna.

Badanie	Interwencja i komparator	Interwencja	Komparator
	Leczenie początkowe poprzedzające randomizację	Leczenie właściwe	Leczenie właściwe
RE-MEDY	Chorzy leczeni od 3 do 12 miesięcy następującymi lekami: <ul style="list-style-type: none">• lekami zatwierdzonymi w leczeniu przeciwkrzepliwym;• dabigatranem w ramach uczestnictwa w badaniach RE-COVER (I lub II).	Dabigatran w dawce 150 mg dwa razy dziennie + placebo stosowany od 6 do 36 miesięcy (w publikacji dotyczącej badania przedstawiono jedynie wyniki dla grupy pacjentów przyjmujących lek przez okres 18 miesięcy)	Warfaryna w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0 + placebo stosowana od 6 do 36 miesięcy (w publikacji dotyczącej badania przedstawiono jedynie wyniki dla grupy pacjentów przyjmujących lek przez okres 18 miesięcy)
RE-SONATE	Chorzy leczeni od 6 do 18 miesięcy następującymi lekami: <ul style="list-style-type: none">• lekami zatwierdzonymi w leczeniu przeciwkrzepliwym;• dabigatranem w ramach uczestnictwa w badaniach RE-COVER (I lub II).	Dabigatran w dawce 150 mg dwa razy dziennie przyjmowany przez okres 6 miesięcy	Placebo przyjmowane przez okres 6 miesięcy
EINSTEIN-EXT	Chorzy po 6 lub 12 miesiącach leczenia: <ul style="list-style-type: none">• antagonistą witaminy K w ramach uczestnictwa w badaniach Einstein (PE lub DVT);• antagonistą witaminy K w ramach stosowanej terapii;	Rywaroksaban w dawce 20 mg dziennie przez okres 6 lub 12 miesięcy: 6 miesięcy (59,8%), 12 miesięcy (40,2%)	Placebo przyjmowane przez okres 6 lub 12 miesięcy: 6 miesięcy (60,1%), 12 miesięcy (39,9%)

- rywaroksabanem w ramach uczestnictwa w badaniach Einstein (PE lub DVT).

Aneks 13. Leczenie ŻChZZ – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K

Tabela 110. Nawrót żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.

Badanie	Rywaroksaban		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Podczas badania						
EINSTEIN-DVT	1731	36 (2,1)	1718	51 (3,0)	0,69 (0,45; 1,07)	0,0977
EINSTEIN-PE	2419	50 (2,1)	2413	44 (1,8)	1,14 (0,75; 1,71)	0,5403
Metaanaliza (random effect*)					0,90 (0,67; 1,21)	0,4780

Tabela 111. Objawowa zakrzepica żył głębokich – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.

Badanie	Rywaroksaban		VKA		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
EINSTEIN-DVT*	1731	14 (0,8)	1718	28 (1,6)	0,49 (0,26; 0,94)	0,0312	121,80 (64,4; 1129,5)
EINSTEIN-PE*	2419	18 (0,7)	2413	17 (0,7)	1,06 (0,54; 2,06)	0,8711	-
Metaanaliza (random effect)					0,71 (0,45; 1,11)	0,1325	-

* Punkt końcowy zdefiniowany w obu badaniach jako *recurrent DVT*.

Tabela 112. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.

Badanie	Rywaroksaban		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
EINSTEIN-DVT*	1731	20 (1,2)	1718	18 (1,0)	1,10 (0,58; 2,09)	0,7621
EINSTEIN-PE**	2419	22 (0,9)	2413	19 (0,8)	1,16 (0,62; 2,14)	0,6440
Metaanaliza (random effect)					1,13 (0,73; 1,76)	0,5871

* Przyczyna zgonu: ZP lub niewykluczona ZP; ** Śmiertelna ZP; oddzielnie raportowane są zgony, w przypadku których jako przyczyny nie można wykluczyć ZP.

* Ze względu na fakt, że na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ilorazu szans oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*), w niniejszym aneksie przedstawiano wyniki metaanaliz dla komparatorów również oszacowane przy użyciu zmiennego modelu danych, niezależnie od poziomu heterogeniczności badań.

Tabela 113. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.

Badanie	Rywaroksaban		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
EINSTEIN-DVT	1718	4 (0,2)	1711	6 (0,4)	0,66 (0,19; 2,35)	0,5252
EINSTEIN-PE	2419	2 (0,1)	2413	1 (0,0)	2,00 (0,18; 22,03)	0,5727
Metaanaliza (random effect)					0,85 (0,29; 2,54)	0,7764

Tabela 114. Wszystkie zgony – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.

Badanie	Rywaroksaban		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
EINSTEIN-DVT	1718	38 (2,2)	1711	49 (2,9)	0,77 (0,50; 1,18)	0,2261
EINSTEIN-PE	2412	58 (2,4)	2405	50 (2,1)	1,16 (0,79; 1,70)	0,4457
Metaanaliza (random effect)					0,97 (0,73; 1,28)	0,8091

Tabela 115. Poważne krwawienie – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.

Badanie	Rywaroksaban		VKA		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
EINSTEIN-DVT	1718	14 (0,8)	1711	20 (1,2)	0,69 (0,35; 1,38)	0,2981	-
EINSTEIN-PE	2412	26 (1,1)	2405	52 (2,2)	0,49 (0,31; 0,79)	0,0035	92,23 (55,7; 269,1)
Metaanaliza (random effect)					0,55 (0,37; 0,81)	0,0025	128,11 (78,1; 355,6)

Tabela 116. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.

Badanie	Rywaroksaban		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
EINSTEIN-DVT	1718	139 (8,1)	1711	138 (8,1)	1,00 (0,78; 1,28)	p=0,9783
EINSTEIN-PE*	2412	249 (10,3)	2405	274 (11,4)	0,90 (0,75; 1,07)	p=0,2330
Metaanaliza (random effect)					0,93 (0,81; 1,08)	p=0,3456

* Pierwszy epizod.

Tabela 117. Zdarzenia niepożądane – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.

Badanie	Rywaroksaban		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
EINSTEIN-DVT	1718	1078 (62,7)	1711	1080 (63,1)	0,98 (0,86; 1,13)	0,8208
EINSTEIN-PE	2412	1941 (80,5)	2405	1903 (79,1)	1,09 (0,94; 1,25)	0,2448
Metaanaliza (random effect)					1,03 (0,94; 1,14)	0,5125

Tabela 118. Poważne zdarzenia niepożądane – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.

Badanie	Rywaroksaban		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
EINSTEIN-DVT	1718	201 (11,7)	1711	233 (13,6)	0,84 (0,69; 1,03)	0,0915
EINSTEIN-PE	2412	476 (19,7)	2405	470 (19,5)	1,01 (0,88; 1,17)	0,8668
Metaanaliza (random effect)					0,95 (0,85; 1,07)	0,4025

Tabela 119. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.

Badanie	Rywaroksaban		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
EINSTEIN-DVT	1718	85 (4,9)	1711	81 (4,7)	1,05 (0,77; 1,43)	0,7708
EINSTEIN-PE	2412	123 (5,1)	2405	99 (4,1)	1,25 (0,95; 1,64)	0,1044
Metaanaliza (random effect)					1,16 (0,95; 1,42)	0,1554

Aneks 14. Leczenie ŻChZZ – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K

Tabela 120. Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.

Badanie	HDCz		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Podczas badania						
Beckman 2003*	40	3 (7,5)	20	0 (0,0)	3,83 (0,19; 77,77)	0,3825
Lopez-Beret 2001**	81	2 (2,5)	77	7 (9,1)	0,25 (0,05; 1,26)	0,0932
Das 1996	44	5 (11,4)	42	2 (4,8)	0,87 (0,46; 1,62)	0,6590
Veiga 2000	50	2 (4,0)	50	1 (2,0)	2,04 (0,18; 23,27)	0,5653
Lopaciuk 1999	98	2 (2,0)	95	7 (7,4)	0,26 (0,05; 1,29)	0,1003
Pini 1994	93	6 (6,5)	94	4 (4,3)	1,55 (0,42; 5,69)	0,5074
Metaanaliza (random effect)					0,87 (0,46; 1,62)	0,6590

* Objawowa żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w czasie 90 dni randomizowanej terapii; ** Zdarzenie zdefiniowane jako *recurrence of DVT*.

Tabela 121. Objawowa zakrzepica żył głębokich – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.

Badanie	HDCz		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Kucher 2005*	20	0 (0,0)	20	1 (5,0)	0,32 (0,01; 8,26)	0,4898
Veiga 2000	50	2 (4,0)	50	1 (2,0)	2,04 (0,18; 23,27)	0,5653
Lopaciuk 1999**	98	2 (2,0)	95	3 (3,2)	0,64 (0,10; 3,91)	0,6279
Pini 1994**	93	5 (5,4)	94	3 (3,2)	1,72 (0,40; 7,43)	0,4652
Lopez-Beret 2001**	81	2 (2,5)	77	7 (9,1)	0,25 (0,05; 1,26)	0,0932
Metaanaliza (random effect)					0,72 (0,33; 1,56)	0,4061

* Zdarzenie zdefiniowane jako *symptomatic distal DVT*; ** Zdarzenie zdefiniowane jako *recurrence of DVT*.

Tabela 122. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.

Badanie	HDCz		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Kucher 2005*	20	1 (5,0)	20	0 (0,0)	3,15 (0,12; 82,17)	0,4898
Das 1996	44	2 (4,5)	42	1 (2,4)	1,95 (0,17; 22,37)	0,5908
Veiga 2000	50	0 (0,0)	50	0 (0,0)	-	-
Lopaciuk 1999**	98	0 (0,0)	95	3 (3,2)	0,13 (0,01; 2,63)	0,1860
Pini 1994**	93	1 (1,1)	94	1 (1,1)	1,01 (0,06; 16,41)	0,9939
Metaanaliza (random effect)					0,81 (0,24; 2,69)	0,7335

* Zdarzenie zdefiniowane jako *recurrent symptomatic PE*; ** ZP.

Tabela 123. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.

Badanie	HDCz		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Das 1996	44	0 (0,0)	42	0 (0,0)	-	-
Veiga 2000	50	0 (0,0)	50	1 (2,0)	0,33 (0,01; 8,22)	0,4966
Lopaciuk 1999	98	0 (0,0)	95	1 (1,1)	0,32 (0,01; 7,95)	0,4868
Pini 1994*	93	0 (0,0)	94	0 (0,0)	-	-
Metaanaliza (random effect)					0,32 (0,03; 3,15)	0,3308

* Oddzielnie raportowano punkt końcowy dotyczący nagłych zgonów potencjalnie związanych z ZP.

Tabela 124. Wszystkie zgony – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.

Badanie	HDCz		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Lopez-Beret 2001	81	9 (11,1)	77	6 (7,8)	1,48 (0,50; 4,37)	0,4790
Das 1996	44	1 (2,3)	42	3 (7,1)	0,30 (0,03; 3,03)	0,3089
Veiga 2000	50	3 (6,0)	50	1 (2,0)	3,13 (0,31; 31,14)	0,3308
Lopaciuk 1999	98	2 (2,0)	95	2 (2,1)	0,97 (0,13; 7,02)	0,9749
Pini 1994	93	5 (5,4)	94	4 (4,3)	1,28 (0,33; 4,92)	0,7208
Metaanaliza (random effect)					1,23 (0,63; 2,42)	0,5465

Tabela 125. Poważne krwawienie – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.

Badanie	HDCz		VKA		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Beckman 2003	40	1 (2,5)	20	2 (10,0)	0,23 (0,02; 2,71)	0,2436
Kucher 2005	20	0 (0,0)	20	0 (0,0)	-	-
Lopez-Beret 2001	81	0 (0,0)	77	4 (5,2)	0,10 (0,01; 1,89)	0,1249
Veiga 2000	50	0 (0,0)	50	2 (4,0)	0,19 (0,01; 4,10)	0,2909
Lopaciuk 1999	98	1 (1,0)	95	1 (1,1)	0,97 (0,06; 15,72)	0,9824
Pini 1994	93	3 (3,2)	94	3 (3,2)	1,01 (0,20; 5,14)	0,9894
Metaanaliza (random effect)					0,40 (0,15; 1,07)	0,0670

Tabela 126. Jakiegokolwiek krwawienie – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.

Badanie	HDCz		VKA		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Kucher 2005*	20	0 (0,0)	20	2 (10,0)	0,18 (0,01; 4,01)	0,2792	-
Lopez-Beret 2001*	81	4 (4,9)	77	4 (5,2)	0,95 (0,23; 3,93)	0,9414	-
Das 1996	44	0 (0,0)	42	5 (11,9)	0,08 (0,00; 1,43)	0,0854	-
Veiga 2000	50	1 (2,0)	50	7 (14,0)	0,13 (0,01; 1,06)	0,0566	-
Lopaciuk 1999*	98	4 (4,1)	95	7 (7,4)	0,53 (0,15; 1,89)	0,3314	-
Pini 1994*	93	4 (4,3)	94	12 (12,8)	0,31 (0,10; 0,99)	0,0481	11,81 (6,1; 179,1)
Metaanaliza (random effect)					0,34 (0,18; 0,64)	0,0008	15,59 (10,1; 34,5)

* Duże krwawienia i małe krwawienia raportowane łącznie.

Aneks 15. Prewencja wtórna ŻChZZ – rywaroksaban vs placebo

Tabela 127. Nawrót żylny choroby zakrzepowo-zatorowej – rywaroksaban vs placebo.

Badanie	Rywaroksaban		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
EINSTEIN-EXT	602	8 (1,3)	594	42 (7,1)	0,18 (0,08; 0,38)	<0,0001	17,42 (12,5; 28,7)

Tabela 128. Objawowa zakrzepica żył głębokich – rywaroksaban vs placebo.

Badanie	Rywaroksaban		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
EINSTEIN-EXT	602	5 (0,8)	594	31 (5,2)	0,15 (0,06; 0,39)	0,0001	22,79 (15,8; 40,7)

Tabela 129. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – rywaroksaban vs placebo.

Badanie	Rywaroksaban		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
EINSTEIN-EXT	602	2 (0,3)	594	13 (2,2)	0,15 (0,03; 0,66)	0,0124	53,87 (32,1; 168,6)

Tabela 130. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – rywaroksaban vs placebo.

Badanie	Rywaroksaban		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
EINSTEIN-EXT	602	0 (0,0)	594	1 (0,2)	0,33 (0,01; 8,08)	0,4955

Tabela 131. Wszystkie zgony – rywaroksaban vs placebo.

Badanie	Rywaroksaban		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
EINSTEIN-EXT	598	1 (0,2)	590	2 (0,3)	0,49 (0,04; 5,45)	0,5635

Tabela 132. Poważne krwawienie – rywaroksaban vs placebo.

Badanie	Rywaroksaban		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
EINSTEIN-EXT	598	4 (0,7)	590	0 (0,0)	8,94 (0,48; 166,42)	0,1420

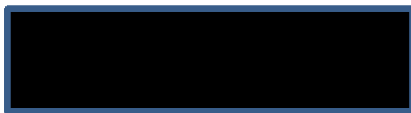
Tabela 133. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – rywaroksaban vs placebo.

Badanie	Rywaroksaban		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
EINSTEIN-EXT	598	36 (6,0)	590	7 (1,2)	5,34 (2,35; 12,09)	0,0001	20,69 (14,4; 36,5)

Aneks 16. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.4 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory	1.3.1 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.2, 1.3.3 i 1.3.4 – opisy komparatorów;
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodykę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie: a) charakterystyki badanej populacji, b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, d) metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania 2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania 2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania 2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Opracowania wtórne	W rozdziale 4.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		

	a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	Tak	Tak
	b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	Częściowo	Nie zidentyfikowano danych dla dabigatranu w dawce 220 mg
	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,	2 Cel pracy 5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne, refundowane w Polsce komparatory
	b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
	d) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 4.1 przedstawiono diagram QUORUM przedstawiające liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
7	e) charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	i. opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Aneks 8	Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
	ii. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	iii. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 8	Randomizacja
	iv. charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	v. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 8 Aneks 12	Porównywane interwencje



	vi.	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 7	Punkty końcowe
	vii.	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	viii.	wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	Udział sponsora badania
	f)	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	g)	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 11	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
	8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?		Nie dotyczy
Ogólne adnotacje				
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:			
	a)	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo, aneks 2 i 3	Tak
	b)	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tabela 1. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ŻŻG w skali Wellsa. ⁸	20
Tabela 2. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZP w skali Wellsa.	20
Tabela 3. Wytyczne kliniczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Lekarzy Klatki Piersiowej (ACCP).....	28
Tabela 4. Wytyczne amerykańskiego towarzystwa kardiologicznego (AHA).	31
Tabela 5. Czas trwania leczenia ŻChZZ w zależności od sytuacji klinicznej. ⁹	32
Tabela 6. Szkołki wytyczne międzyuczelniane.....	33
Tabela 7. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dla leku Pradaxa (dabigatran).	35
Tabela 8. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dla komparatorów we wskazaniu leczenia oraz profilaktyka wtórna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.....	36
Tabela 9. Sposób i poziom finansowania antagonistów witaminy K.....	42
Tabela 10. Sposób i poziom finansowania preparatów rywaroksabanu.....	48
Tabela 11. Sposób i poziom finansowania preparatów heparyn drobnocząsteczkowych.....	50
Tabela 12. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:.....	60
Tabela 13. Wyniki uzyskane w przeglądzie systematycznym Adam 2012.....	72
Tabela 14. Wyniki uzyskane w przeglądzie systematycznym Castelucci 2013.	74
Tabela 15. Wyniki uzyskane w przeglądzie systematycznym Bloom 2014.....	75
Tabela 16. Wyniki analizy Kakkos 2014 - leczenie ŻChZZ.....	77
Tabela 17. Wyniki analizy Kakkos 2014 – prewencja wtórna ŻChZZ.....	78
Tabela 18. Wyniki analizy Kang 2014 - leczenie ŻChZZ.....	79
Tabela 19. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali Jadad.....	84
Tabela 20. Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – dabigatran vs warfaryna.....	88
Tabela 21. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs warfaryna.....	89
Tabela 22. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs warfaryna.....	90
Tabela 23. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs warfaryna.....	91
Tabela 24. Wszystkie zgony – dabigatran vs warfaryna.....	92
Tabela 25. Poważne krwawienie – dabigatran vs warfaryna.....	93
Tabela 26. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs warfaryna.....	93
Tabela 27. Jakiegokolwiek krwawienie – dabigatran vs warfaryna.....	94
Tabela 28. Zdarzenia niepożądane – dabigatran vs warfaryna.....	95
Tabela 29. Poważne zdarzenia niepożądane – dabigatran vs warfaryna.....	95
Tabela 30. Ostry zespół wieńcowy – dabigatran vs warfaryna.....	96
Tabela 31. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – dabigatran vs warfaryna.....	97
Tabela 32. Częstość występowania dyspepsji – dabigatran vs warfaryna.....	98
Tabela 33. Częstość występowania biegunki – dabigatran vs warfaryna.....	98
Tabela 34. Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	100

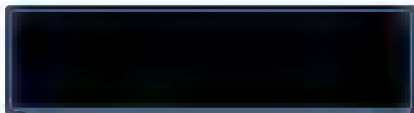
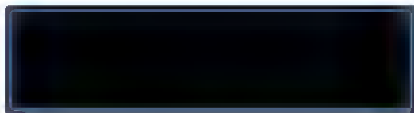


Tabela 35. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	100
Tabela 36. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	101
Tabela 37. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	101
Tabela 38. Wszystkie zgony – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	102
Tabela 39. Poważne krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	102
Tabela 40. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	102
Tabela 41. Zdarzenia niepożądane – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)....	103
Tabela 42. Poważne zdarzenia niepożądane – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	103
Tabela 43. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	103
Tabela 44. Rodzaje interwencji i komparatorów w badaniach porównujących heparyny drobnocząsteczkowe z antagonistami witaminy K.....	104
Tabela 45. Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).....	106
Tabela 46. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).....	107
Tabela 47. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).....	107
Tabela 48. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).....	108
Tabela 49. Wszystkie zgony – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).....	109
Tabela 50. Poważne krwawienie – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).....	110
Tabela 51. Jakiegokolwiek krwawienie – dabigatran vs heparyny drobnocząsteczkowe (porównanie pośrednie).....	110
Tabela 52. Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.....	113
Tabela 53. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.....	113
Tabela 54. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.....	114
Tabela 55. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.....	114
Tabela 56. Wszystkie zgony – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.....	115
Tabela 57. Poważne krwawienie – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.....	115
Tabela 58. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.....	115
Tabela 59. Jakiegokolwiek krwawienie – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.....	116
Tabela 60. Zdarzenia niepożądane – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.....	116

Tabela 61. Poważne zdarzenia niepożądane – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.....	116
Tabela 62. Ostry zespół wieńcowy – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.....	117
Tabela 63. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – dabigatran vs warfaryna – profilaktyka wtórna.	117
Tabela 64. Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.	118
Tabela 65. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.....	118
Tabela 66. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.	119
Tabela 67. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.	119
Tabela 68. Wszystkie zgony – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.	120
Tabela 69. Poważne krwawienie – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.....	120
Tabela 70. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.	120
Tabela 71. Jakiegokolwiek krwawienie – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.....	121
Tabela 72. Zdarzenia niepożądane – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.....	121
Tabela 73. Poważne zdarzenia niepożądane – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.....	121
Tabela 74. Ostry zespół wieńcowy – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.....	122
Tabela 75. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – dabigatran vs placebo – profilaktyka wtórna.....	122
Tabela 76. Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).	123
Tabela 77. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).	123
Tabela 78. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie)	124
Tabela 79. Wszystkie zgony – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).	125
Tabela 80. Poważne krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).	125
Tabela 81. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).	125
Tabela 82. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących dabigatran z komparatorami – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.	141
Tabela 83. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE i Medline) – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących dabigatran z komparatorami – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.	142
Tabela 84. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących dabigatran z komparatorami – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.	142
Tabela 85. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania	



pośredniego (VKA jako wspólny komparator) – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.....	143
Tabela 86. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE i Medline) – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (VKA jako wspólny komparator) – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.....	144
Tabela 87. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (VKA jako wspólny komparator) – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.....	145
Tabela 88. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (placebo jako wspólny komparator; badania dotyczące prewencji wtórnej) – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.....	146
Tabela 89. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE i Medline) – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (placebo jako wspólny komparator; badania dotyczące prewencji wtórnej) – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.....	147
Tabela 90. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – identyfikacja randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (placebo jako wspólny komparator; badania dotyczące prewencji wtórnej) – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2014.....	148
Tabela 91. Prace wykluczone z przeglądu analiz pierwotnych.....	152
Tabela 92. Prace wykluczone z przeglądu analiz wtórnych.....	153
Tabela 93. Kryteria włączenia i wyłączenia – leczenie ŻChZZ.....	154
Tabela 94. Kryteria włączenia i wyłączenia – profilaktyka wtórna.....	157
Tabela 95. Wyjściowe dane demograficzne – leczenie ŻChZZ.....	160
Tabela 96. Wyjściowe dane demograficzne – profilaktyka wtórna.....	163
Tabela 97. Przyczyny nieukończenia badania – leczenie ŻChZZ.....	164
Tabela 98. Przyczyny nieukończenia badania – leczenie ŻChZZ.....	165
Tabela 99. Przyczyny nieukończenia badania – leczenie ŻChZZ.....	166
Tabela 100. Przyczyny nieukończenia badania – profilaktyka wtórna.....	167
Tabela 101. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – leczenie ŻChZZ.....	168
Tabela 102. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – profilaktyka wtórna.....	170
Tabela 103. Metodyka badań – leczenie ŻChZZ.....	171
Tabela 104. Metodyka badań – leczenie ŻChZZ.....	172
Tabela 105. Metodyka badań – profilaktyka wtórna.....	173
Tabela 106. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	175
Tabela 107. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.....	178
Tabela 108. Schemat terapii – leczenie ŻChZZ.....	185
Tabela 109. Schemat terapii – profilaktyka wtórna.....	188
Tabela 110. Nawrót żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.....	190

Tabela 111. Objawowa zakrzepica żył głębokich – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.....	190
Tabela 112. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.....	190
Tabela 113. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.....	191
Tabela 114. Wszystkie zgony – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.....	191
Tabela 115. Poważne krwawienie – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.....	191
Tabela 116. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.....	191
Tabela 117. Zdarzenia niepożądane – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.....	192
Tabela 118. Poważne zdarzenia niepożądane – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.....	192
Tabela 119. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – rywaroksaban vs antagoniści witaminy K.....	192
Tabela 120. Nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.....	193
Tabela 121. Objawowa zakrzepica żył głębokich – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.....	193
Tabela 122. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.....	194
Tabela 123. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.....	194
Tabela 124. Wszystkie zgony – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.....	194
Tabela 125. Poważne krwawienie – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.....	195
Tabela 126. Jakiegokolwiek krwawienie – heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K.....	195
Tabela 127. Nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej – rywaroksaban vs placebo.....	196
Tabela 128. Objawowa zakrzepica żył głębokich – rywaroksaban vs placebo.....	196
Tabela 129. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – rywaroksaban vs placebo.....	196
Tabela 130. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – rywaroksaban vs placebo.....	196
Tabela 131. Wszystkie zgony – rywaroksaban vs placebo.....	196
Tabela 132. Poważne krwawienie – rywaroksaban vs placebo.....	197
Tabela 133. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – rywaroksaban vs placebo.....	197



Spis rycin

Rysunek 1. Leczenie przeciwkrzepliwe. ²	21
Rysunek 2. Algorytm leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) kończyn dolnych. ^{2,8}	23
Rysunek 3. Algorytm leczenia zatorowości płucnej (ZP) niewysokiego ryzyka. ^{2,8}	24
Rysunek 4. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram QUORUM.	69
Rysunek 5. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania – diagram QUORUM. ²¹	70
Rysunek 6. Nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej podczas badania – dabigatran vs warfaryna.....	88
Rysunek 7. Nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej podczas badania i 30 dni obserwacji – dabigatran vs warfaryna.....	89
Rysunek 8. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs warfaryna.....	89
Rysunek 9. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs warfaryna.....	90
Rysunek 10. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs warfaryna.....	91
Rysunek 11. Wszystkie zgony – dabigatran vs warfaryna.....	92
Rysunek 12. Poważne krwawienie – dabigatran vs warfaryna.	93
Rysunek 13. Poważne lub klinicznie istotne krwawienie – dabigatran vs warfaryna.	94
Rysunek 14. Jakikolwiek krwawienie – dabigatran vs warfaryna.	94
Rysunek 15. Zdarzenia niepożądane – dabigatran vs warfaryna.	95
Rysunek 16. Poważne zdarzenia niepożądane – dabigatran vs warfaryna.	96
Rysunek 17. Ostry zespół wieńcowy – dabigatran vs warfaryna.....	96
Rysunek 18. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – dabigatran vs warfaryna.....	97
Rysunek 19. Częstość występowania dyspepsji – dabigatran vs warfaryna.....	98

Piśmiennictwo

¹ Gutknecht P, Łuszczynska-Nitka G, Siebert J. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa w praktyce lekarza rodzinnego. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2007, tom 1, nr 2, 115–123.

² Niżankowski R, Pruszczyk P, Torbicki A, Zawilska K, Undas A. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa [w:] Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych* 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.

³ Zawilska K. Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo- zatorowej u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach niezabiegowych. *Hematologia*, 2010, tom 1, nr 2, 109–118.

⁴ Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. i wsp. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007;98:756–764.

⁵ Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, grupa E55: zakrzepica żył głębokich <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=6QOOEqcOP64%3d>

⁶Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, grupa D16: zator płucny <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=vMRZsox4h5U%3d>

⁷ http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2013.pdf

⁸ Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2012; <http://www.mp.pl/zakrzepica/wytyczneartykuly/wytyczne/show.html?id=78538>.

⁹ 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):419S-94S.

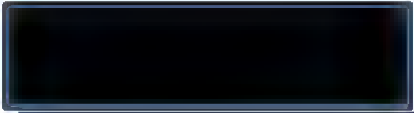
¹⁰ A Scientific Statement From the American Heart Association: Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension; 2011.

<http://circ.ahajournals.org/content/123/16/1788.full.pdf>

¹¹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thrombo-embolism. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 122). <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>

¹² Pradaxa® Charakterystyka Produktu Leczniczego.

http://leki.urpl.gov.pl/files/Pradaxa_kapstwarde_110mg.pdf



¹³ Hirsh J, Warkentin T E, Shaughness S G et al. Heparyna niefrakcjonowana i heparyny drobnocząsteczkowe – mechanizmy działania, farmakokinetyka, dawkowanie, monitorowanie, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania; <http://www.mp.pl/artykuly/1248>

¹⁴ Warfin® Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://leki.urpl.gov.pl/files/Warfin_tabl_dwiedawki.pdf

¹⁵ Acenocumarol WZF® Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://leki.urpl.gov.pl/files/AcenocumarolWZF_tabletki_4mg.pdf

¹⁶ Xarelto® Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://leki.urpl.gov.pl/files/10_Xarelto.pdf

¹⁷ Fragmin® Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://leki.urpl.gov.pl/files/Fragmin_roztdowstrzyk_siedemdawek.pdf

¹⁸ Clexane® Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://leki.urpl.gov.pl/files/Clexane_roztw_100mg_ml.pdf

¹⁹ Fraxodi® Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://leki.urpl.gov.pl/files/Fraxodi_roztw_11400jm_06ml.pdf

²⁰ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

²¹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

²² Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012 Dec 4;157(11):796-807.

²³ Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T, Gandara E, Wells G, Carrier M. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Aug 30;347:f5133.

²⁴ Bloom BJ, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran. *Am J Cardiol*. 2014 Mar 15;113(6):1066-74.

²⁵ van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K

antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014 Mar;12(3):320-8.

²⁶ Kakkos SK, Kirkilelis GI, Tsolakis IA. Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Jun 17. pii: S1078-5884(14)00248-2. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.05.001. [Epub ahead of print] Review.

²⁷ Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2014 Jun;133(6):1145-51. doi: 10.1016/j.thromres.2014.03.035. Epub 2014 Mar 24.

²⁸ Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014 Jul 6. pii: S0049-3848(14)00346-6. doi: 10.1016/j.thromres.2014.06.020. [Epub ahead of print] Review.

²⁹ <http://handbook.cochrane.org/>

³⁰ Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost.* 1998 Dec;80(6):899-902.

³¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

³² <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/wazna-informacja-dotyczaca-stsowania-nowych-doustnych-lekow-przeciwwkrzepliwych-eliqius-pradaxa-xarelto>

³³ <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm397606.pdf>

³⁴ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm332949.htm>