Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych

Analiza problemu decyzyjnego

[redacted]

Warszawa

2016

Autorzy raportu:

[redacted]

Wkład pracy:

- [redacted] wyszukiwanie informacji, przygotowanie i edycja dokumentu
- [redacted] kierownictwo prac, kontrola ostatecznej wersji raportu
- [redacted] konsultacje merytoryczne

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Maciej Niewada

maciej.niewada@healthquest.pl

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[redacted]

Spis treści

Skróty i akronimy **6**

1 Cel analizy **8**

2 Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa **9**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 9

2.2 Patogeneza i czynniki ryzyka 11

2.3 Obraz kliniczny 12

2.4 Rozpoznanie i diagnostyka 14

2.5 Epidemiologia 15

2.6 Leczenie i profilaktyka ŻChZZ 16

2.7 Wytyczne praktyki klinicznej 24

3 Interwencja – Lixiana® (edoksaban) **34**

3.1 Mechanizm działania 34

3.2 Zarejestrowane wskazania 34

3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu 35

3.4 Przeciwwskazania 35

3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania 36

3.6 Działania niepożądane 39

3.7 Przedawkowanie 40

4 Komparatory **42**

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów 42

4.2 Acenocumarol WZF® (acenokumarol) 45

4.2.1 Mechanizm działania 45

4.2.2 Zarejestrowane wskazania 46

4.2.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu 46

4.2.4 Przeciwwskazania 47

4.2.5 Działania niepożądane 48

4.3 Warfin® (warfaryna) 49

4.3.1 Mechanizm działania 49

4.3.2 Zarejestrowane wskazania 50

4.3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu 50
4.3.4 Przeciwwskazania 51
4.3.5 Działania niepożądane 52
4.4 Pradaxa® (dabigatran) 53
4.4.1 Mechanizm działania 53
4.4.2 Zarejestrowane wskazania 53
4.4.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu 54
4.4.4 Przeciwwskazania 54
4.4.5 Działania niepożądane 55
4.5 Xarelto® (rywaroksaban) 58
4.5.1 Mechanizm działania 58
4.5.2 Zarejestrowane wskazania 58
4.5.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu 59
4.5.4 Przeciwwskazania 59
4.5.5 Działania niepożądane 60
5 Oceniane punkty końcowe 63
6 Rekomendacje refundacyjne 64
7 Aktualny status finansowania ze środków publicznych 65
8 Schemat PICO 66
9 Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu ŻChZZ – stan na dzień 1 lipca 2016 roku. 68
Spis tabel 72
Spis rycin 73
Piśmiennictwo 74

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*)
ASA	kwas acetylosalicylowy
AWMSG	*All Wales Medicines Strategy Group*
b.i.d.	dwa razy dziennie (łac. *bis in die*)
CD	cena detaliczna
CH	cena hurtowa
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CTD	leczenie trombolityczne – celowane (ang. *Catheter-directed thrombolysis*)
CZN	cena zbytu netto
DDD	zdefiniowana dawka dobowa (ang. *Defined Daily Dose*)
DŚ	dopłata świadczeniobiorcy
G-BA	*Gemeinsame Bundesausschuss*
GGN	górna granica normy
HDCz	heparyna drobnocząsteczkowa
HNF	heparyna niefrakcjonowana
INAHTA	*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment*
INR	znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny (ang. *International Normalized Ratio*)
i.v.	dożylnie (ang. *intravenous*)
LF	limit finansowania
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOAC	nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. *novel oral anticoagulants*)
PESI	wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej (ang. *Pulmonary Embolism Severity Index*)
PLN	polski złoty

p.o.	podanie doustne (łac. *per os*)
q.d.	raz dziennie (łac. *quaque die*)
s.c.	podskórnie (ang. *subcutaneous*)
SMC	*Scottish Medicines Consortium*
UCZ	urzędowa cena zbytu
VKA	antagonista witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
WHOCC	*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*
ZP	zatorowość płucna
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

1 Cel analizy

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Lixiana® (substancja czynna edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. W szczególności celem jest zbudowanie opisu problemu decyzyjnego w schemacie PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Lixiana® w dawkach 30 mg i 60 mg, w opakowaniach po 30 tabletek.

W niniejszej analizie uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (rozdz. 2),
- przegląd aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w ww. wytycznych klinicznych (rozdz. 2.7),
- opis analizowanej interwencji (rozdz. 3),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych (rozdz. 4),
- opis efektów zdrowotnych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego (rozdz. 5),
- przegląd rekomendacji agencji HTA, w tym zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*) (rozdz. 6),
- aktualny statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych (rozdz. 7),
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO wraz z opisem strategii opracowania dokumentacji HTA dla analizowanego leku (rozdz. 8).

2 Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) obejmuje zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) oraz jej najgroźniejsze powikłanie – zatorowość płucną (ZP). Schorzenie to związane jest z powstawaniem zakrzepów w układzie żył znajdujących się pod powięzią głęboką kończyny (żyły głębokie), które uniemożliwiają bądź utrudniają przepływ krwi. ŻChZZ zwykle rozwija się w obrębie kończyn dolnych, ale dotyczy również żył miednicy oraz kończyn górnych. Zaleganie skrzeplin w żyłach powoduje z czasem degenerację ściany żylnej oraz destrukcję zastawek żylnych. Świeże zakrzepy mogą ulec oderwaniu się, a następnie przemieszczeniu do naczyń płucnych powodując tym samym zator płucny [Ciebiada 2012; Niżankowski 2015; Noszczyk 2006; Skonieczna 2013].

Wyróżnia się następujące postaci zakrzepicy żył głębokich:

- ZŻG kończyn dolnych:
    - dystalna – najczęstsza, dotyczy żył piszczelowych przednich i tylnych oraz żył strzałkowych,
    - proksymalna – dotyczy żyły podkolanowej, żył udowych, żył biodrowych i żyły głównej dolnej,
    - obrzęk bolesny – ostra postać masywnej zakrzepicy żylnej większości żył odprowadzających krew z kończyny, z bólem i bardzo dużym obrzękiem:
        - bolesny obrzęk biały,
        - bolesny obrzęk siniczy,
- ZŻG kończyn górnych – obejmuje zwykle żyłę pachową i podobojczykową.

Zakrzepica innych żył głębokich (np. zakrzepica żyły wrotnej) traktowana jest jako odrębna jednostka chorobowa.

Postaci zatorowości płucnej wyodrębnia się na podstawie ciężkości choroby, która oceniana jest w oparciu o indywidualnie oszacowane ryzyko wczesnego zgonu (30-dniowa śmiertelność). Ryzyko to oceniane jest na podstawie występowania:

- wstrząsu lub hipotensji,
- cech dysfunkcji prawej komory,
- wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego.

W zależności od występowania powyższych cech wyróżnia się następujące postaci zatorowości płucnej:

- ZP wysokiego ryzyka – występują objawy wstrząsu lub hipotensja związane z ZP, a nie z chorobami współistniejącymi,
- ZP niewysokiego ryzyka – pozostali chorzy z zachowanym ciśnieniem systemowym i perfuzją narządową; w zależności od występowania wskaźników uszkodzenia lub przeciążenia prawej komory chorych przypisuje się do jednej z 2 grup:

- ZP pośredniego ryzyka – występują cechy dysfunkcji prawej komory lub zwiększone stężenie wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego we krwi; wyróżnia się dalej 2 podgrupy (w których 30-dniowe ryzyko zgonu w skali sPESI lub PESI określa się jako co najmniej umiarkowane – odpowiednio ≥1 pkt i ≥86 pkt):
  - pośredniego niskiego ryzyka (chorzy stabilni hemodynamicznie, ale z przeciążeniem prawej komory albo biochemicznymi cechami jej uszkodzenia),
  - pośredniego wysokiego ryzyka (chorzy z przeciążeniem i uszkodzeniem prawej komory),
- ZP niskiego ryzyka – punktacja w skali sPESI lub PESI odpowiednio 0 lub ≤85; w tej grupie nie ma cech dysfunkcji prawej komory ani wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego.

Ocenę rokowania w zatorowości płucnej w skali PESI oraz sPESI przedstawiono w tabeli poniżej (por. Tab. 1) [Niżankowski 2015].

Tab. 1. Ocena rokowania w zatorowości płucnej w skali PESI oraz sPESI [Niżankowski 2015].

Czynnik rokowniczy	liczba punktów	
	Skala PESI	Skala sPESI
wiek	wiek w latach	1 (jeśli >80 lat)
płeć męska	10	-
nowotwór złośliwy	30	1
przewlekła niewydolność serca	10	1
przewlekła choroba płuc	10	
tętno ≥110/min	20	1
skurczowe ciśnienie tętnicze <100 mm Hg	30	1
częstość oddechów >30/min	20	-
temperatura <36°C	20	-
zmiana stanu psychicznego	60	-
wysycenie hemoglobiny krwi tętniczej tlenem <90%	20	1
Interpretacja skali PESI*		
Liczba punktów	Ryzyko	
Klasa I: ≤65 pkt	bardzo małe (0-1,6%)	
Klasa II: 66-85	małe (1,7-3,5%)	
Klasa III: 86-105	umiarkowane (3,2-7,1%)	
Klasa IV: 106-125	duże (4,0-11,4%)	
Klasa V: >125	bardzo duże (10-24,5%)	
Interpretacja skali sPESI*		
Liczba punktów	Ryzyko	
0 pkt	1,0% (95% CI: 0-2,1%)	
≥1	10,9% (95% CI: 8,5-13,2%)	

* ryzyko zgonu w ciągu 30 dni w zależności od liczby punktów;
PESI – wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej (ang. *Pulmonary Embolism Severity Index*);
sPESI – uproszczona skala PESI.

2.2 Patogeneza i czynniki ryzyka

W patogenezie ŻChZZ wyróżnia się zespół czynników, tzw. triadę Virchowa, które prowadzą do powstania zakrzepu w żyle:

- zwolnienie przepływu krwi w naczyniach (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).

Do powstania zakrzepicy zazwyczaj konieczne są co najmniej 2 spośród wyżej wymienionych czynników.

Czynniki ryzyka sprzyjające wystąpieniu ŻChZZ obejmują następujące cechy osobnicze i stany kliniczne:

- wiek >40 lat (ryzyko wzrasta z wiekiem),
- otyłość (BMI >30 kg/m^2),
- przebyta ŻChZZ,
- urazy (przede wszystkim wielonarządowe lub złamania miednicy, bliższego końca kości udowej oraz innych kości długich kończyn dolnych),
- długotrwałe unieruchomienie kończyny dolnej,
- udar mózgu,
- nowotwory złośliwe (ryzyko ŻChZZ zwiększa się wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu),
- ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym,
- trombofilia wrodzona lub nabyta,
- sepsa,
- ostra obłożna choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc),
- niewydolność serca III i IV klasy według NYHA,
- niewydolność oddechowa,
- choroby autoimmunologiczne,
- zespół nerczycowy,
- nowotwory mieloproliferacyjne,
- nocna napadowa hemoglobinuria,
- ucisk na naczynia żylne (np. guz, krwiak, ciąża),
- ciąża (podobne ryzyko w każdym z 3 trymestrów) oraz połóg,
- długotrwały (>6-8 godz.) lot samolotem w klasie ekonomicznej, zwłaszcza połączony ze snem w pozycji siedzącej,
- żylaki kończyn dolnych u młodszych osób (<60 r.ż. , zwłaszcza <45 r.ż.),
- ostre zakażenia, wysoka gorączka, odwodnienie.

Wśród interwencji diagnostycznych, leczniczych i profilaktycznych zwiększających ryzyko wystąpienia ŻChZZ wyróżnia się:

- duże zabiegi operacyjne (zwłaszcza w obrębie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej),
- obecność cewnika w dużych żyłach (szczególnie wprowadzonego do żyły udowej),
- leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapia, leczenie hormonalne i szczególnie stosowanie inhibitorów angiogenezy),
- stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej lub selektywnych modulatorów receptora estrogenowego,
- stosowanie leków stymulujących erytropoezę,
- stosowanie heparyny, szczególnie niefrakcjonowanej, w związku z dużym zabiegiem kardiochirurgicznym z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego.

Czynniki ryzyka ŻChZZ można podzielić ze względu na czas trwania na przemijające (np. operacja, uraz) oraz trwałe (np. wrodzone trombofilie). Szacuje się, że około 60% przypadków zakrzepicy żylnej niezakończonej zgonem związanych jest z przemijającymi czynnikami ryzyka, które mogą być wyeliminowane. Wyróżnia się ŻChZZ związaną z przemijającymi czynnikami ryzyka lub z nie zidentyfikowanymi bądź nieznanymi czynnikami ryzyka – odpowiednio sprowokowaną i idiopatyczną ŻChZZ.

Skrzepliny powstające w żyłach utworzone są przede wszystkim z fibryny i erytrocytów (tzw. zakrzep czerwony). W układzie żylnym kończyn dolnych zakrzepy są inicjowane głównie w zatokach żylnych mięśnia płaszczkowatego i kieszonkach zastawek żyły podkolanowej. Rzadziej inicjowane są w wyniku ucisku lewej żyły biodrowej przez prawą tętnicę biodrową. W warunkach patologicznych zakrzepy mogą się powiększać aż do całkowitego zamknięcia światła naczynia, jak również wzdłuż naczynia aż do dopływu o zachowanym przepływie. Rozpuszczanie fibryny w skrzeplinie zachodzi dzięki własnej aktywności fibrynolitycznej silniejszej niż aktywność czynników prozakrzepowych.

Jeżeli zakrzep powoduje znaczne utrudnienie odpływu krwi z kończyny następuje wzrost ciśnienia wewnątrznaczyniowego i rozwija się niewydolność żylna [Niżankowski 2015].

2.3 Obraz kliniczny

W około ⅔ przypadków ZŻG nie powoduje istotnego utrudnienia odpływu krwi z kończyny i przebiega bezobjawowo lub ze skąpymi objawami. W przypadku objawowej zakrzepicy, około 60-90% przypadków stanowi zakrzepica proksymalna.

Do objawów ZŻG kończyny dolnej należy odczuwanie bólu łydki podczas chodzenia. Objawy przedmiotowe są niecharakterystyczne i obejmują:

- obrzęk podudzia lub całej kończyny (czasem postrzegany jako pogrubienie kończyny),
- tkliwość lub bolesność uciskową (niekiedy z bólem spoczynkowy kończyny),

- ocieplenie kończyny,
- poszerzenie żył powierzchownych utrzymujące się przy uniesieniu kończyny pod kątem 45°,
- stan podgorączkowy (niekiedy gorączka).

Objawy ZŻG kończyny górnej są podobne, przy czym dominuje obrzęk kończyny oraz ból.

W przypadku bolesnego obrzęku siniczego występuje bardzo duży obrzęk i silny ból, zaś kończyna (zwykle stopa) przybiera początkowo kolor siny, a następnie wraz z rozwojem martwicy kolor czarny. W przypadku bolesnego obrzęku białego skóra kończyny ma kolor biały.

W niektórych przypadkach jedynym lub pierwszym sygnałem ZŻG są objawy zatorowości płucnej, a w przypadku połączenia między prawym i lewym przedsionkiem – objawy ostrego niedokrwienia mózgu bądź zatoru obwodowego wskutek zatorowości skrzyżowanej. Często ciężko odróżnić nawrót ZŻG od objawów przewlekłej niewydolności żylnej i zespołu pozakrzepowego [Niżankowski 2015].

Objawy ZŻG zależą od:

- stopnia upośledzenia odpływu krwi żylnej z kończyny,
- wystąpienia miejscowej lub uogólnionej reakcji zapalnej,
- rozległości oraz umiejscowienia zmian zakrzepowych.

Im większy zastój krwi, tym zakrzepica jest bardziej rozległa i zlokalizowana proksymalnie. Jednakże nawet w przypadku rozległej i zlokalizowanej proksymalnie ZŻG, ale zamykającej tylko częściowo żyły głębokie, mogą nie wystąpić żadne objawy. U większości chorych objawy ZŻG pojawiają się w ciągu kilku dni do tygodnia [Chęciński 2006].

Objawy ZP zwykle pojawiają się nagle, do najczęstszych należą:

- objawy podmiotowe:
  - duszność,
  - ból w klatce piersiowej (zwykle o charakterze opłucnowym, czasem wieńcowym),
  - kaszel (zwykle suchy),
  - zasłabnięcie lub omdlenie,
  - krwioplucie,
- objawy przedmiotowe:
  - *tachypnoë* (≥20/min),
  - tachykardia (>100/min).

W przypadku ZP pośredniego ryzyka obserwuje się poszerzenie żył szyjnych, zwiększenie głośności składowej płucnej II tonu, a w niektórych przypadkach szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej. W ZP wysokiego ryzyka dodatkowo stwierdza się objawy wstrząsu lub niskie systemowe ciśnienie skurczowe. Objawy ZŻG występują u ⅓ chorych. Zazwyczaj objawy ZP nie są jednoznaczne i mogą przypominać inne choroby, np. zapalenie płuc

lub ostry zespół wieńcowy. Choroba ta może również przebiegać bezobjawowo [Niżankowski 2015].

2.4 Rozpoznanie i diagnostyka

U większości chorych ŻChZZ przebiega skąpoobjawowo lub niecharakterystycznie, w związku z czym rozpoznanie powinno opierać się na znajomości czynników ryzyka oraz czujności w sytuacjach, gdy one występują. Podstawą rozpoznania jest połączenie oceny klinicznej prawdopodobieństwa zakrzepicy z wykorzystaniem jednej ze skal klinicznych, np. skali Wellsa, z oznaczeniem stężenia dimeru D lub ultrasonograficznego testu uciskowego (CUS). W przypadku, gdy rozpoznanie za pomocą CUS budzi wątpliwości, badanie należy powtórzyć.

Ocenę prawdopodobieństwa klinicznego ZŻG według skali Wellsa przedstawiono odpowiednio w Tab. 2 i Tab. 3.

Tab. 2. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZŻG w skali Wellsa [Niżankowski 2015].

Cecha kliniczna	Liczba punktów
nowotwór złośliwy (leczony 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*	1
obrzęk całej kończyny dolnej*	1
obwód goleni większy o >3 cm w porównaniu z bezobjawową kończyną (pomiar 10 cm poniżej guzowatości piszczeli)*	1
obrzęk ciastowaty (większy na objawowej kończynie)*	1
widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego (nieżylakowe)*	1
inne rozpoznanie równie lub bardziej prawdopodobne niż ZŻG	-2
Interpretacja	
Prawdopodobieństwo kliniczne	Suma punktów
małe	≤0
pośrednie	1-2
duże	≥3

* jeśli występują objawy ze strony obu kończyn dolnych, należy oceniać tę kończynę, w której objawy są bardziej nasilone.

Tab. 3. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZP w skali Wellsa [Niżankowski 2015].

Zmienna	Liczba punktów	
	Wersja oryginalna	Wersja uproszczona
czynniki predysponujące		
przebyta ZŻG lub ZP	1,5	1
przebyty w ciągu ostatnich 4 tygodni zabieg chirurgiczny lub unieruchomienie	1,5	1
nowotwór złośliwy (niewyleczony)	1	1
objawy podmiotowe		
krwioplucie	1	1
objawy przedmiotowe		
częstotliwość rytmu serca ≥100/min	1,5	1
objawy ZŻG	3	1
ocena kliniczna		
inne rozpoznanie mniej prawdopodobne niż ZP	3	1
Interpretacja		
prawdopodobieństwo kliniczne (3 poziomy, wersja oryginalna skali) – suma punktów: małe 0-1, pośrednie 2-6, duże ≥7		
prawdopodobieństwo kliniczne (2 poziomy, wersja oryginalna) – suma punktów: ZP mało prawdopodobna 0-4, ZP prawdopodobna >4		
prawdopodobieństwo kliniczne (2 poziomy, wersja uproszczona) – suma punktów: ZP mało prawdopodobna 0-1, ZP prawdopodobna ≥2		

2.5 Epidemiologia

Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy [Heit 2016] szacuje się, że w Polsce co roku ok. 57 tys. osób zapada na zakrzepicę żył głębokich a ok. 36 tys. osób na zatorowość płucną. Zapadalność na żylną chorobę zatorowo-zakrzepową wynosi ok. 1-2/1000 osób rocznie. Liczba zachorowań wzrasta z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa w populacji w wieku ≥65 lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat. U osób powyżej 80. roku życia zachorowalność dotyczy 5/1000 osób rocznie, a zachorowalność w populacji powyżej 60. roku życia szacuje się na ok. 70% wszystkich przypadków ŻChZZ.

Zapadalność na zakrzepicę żył głębokich uzależniona jest od indywidualnego zagrożenia zakrzepowego. Szczególną grupę ryzyka stanowią chorzy hospitalizowani, spośród których ok. 50% obciążona jest zwiększonym ryzykiem ŻChZZ, zarówno na oddziałach chirurgicznych (ok. 65% chorych), jak i internistycznych (ok. 42% chorych). ZŻG kończyn górnych jest chorobą rzadką i dotyczy od 4 do 10% przypadków zakrzepicy.

Na podstawie odnalezionych danych [Heit 2016] dot. zapadalności na zakrzepicę żył głębokich (45-117 przypadków na 100 000 osób) oraz zatorowość płucną (29-78 przypadków na 100 000 osób), przy uwzględnieniu liczebności ludności dorosłej w Polsce – 31 535 444 wg danych GUS, szacowano zapadalność na ŻChZZ w Polsce. Po przyjęciu średnich wartości oszacowano, że średnia roczna zapadalność na ŻChZZ w Polsce wynosi 42 tys. Powyższe kalkulacje przedstawiono również w dokumencie Analizy wpływu na budżet produktu Lixiana® 2016.

Ponieważ nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio szacowano rozpowszechnienie ŻChZZ w Polsce, przybliżoną jego wartość obliczono według powyżej opisanych danych.

Zakładając, że 42 tys. osób rocznie choruje na ŻChZZ i jest leczonych średnio przez 6 miesięcy (na podstawie badania Hokusai-VTE), przyjęto, że rozpowszechnienie ŻChZZ w Polsce jest równe ok 21 tys. Oszacowanie to odpowiada w przybliżeniu danym sprzedażowym (na podstawie Analizy wpływu na budżet produktu Lixiana®, 2016), wg których miesięcznie sprzedawane są leki przypadające na 18 tys. pacjentomiesięcy terapii (zatem rozpowszechnienie według tych danych wynosi 18 tys.).

Wyniki badań autopsyjnych wskazują, że w przypadku ok. 7% zgonów szpitalnych przyczynę stanowi zatorowość płucna, przy czym w ok. 80% tych przypadków ZP nie została klinicznie rozpoznana jako przyczyna śmierci. Częstość występowania ŻChZZ (samoistnej i związanej z czynnikami ryzyka) rośnie wykładniczo z wiekiem. W przypadku chorych z ZP około ⅔ ma ≥60 lat, a u chorych w wieku >80 lat ZP występuje 8-krotnie częściej niż u osób poniżej 50. r.ż. [Niżankowski 2015]. Wśród chorych stabilnych kliniczne z objawami dysfunkcji prawej komory szacuje się, że śmiertelność wynosi ok. 3-15%, a w przypadkach przebiegających ze wstrząsem lub hipotensją znacznie przekracza 15%, pomimo skutecznego leczenia ZP [Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ 2012].

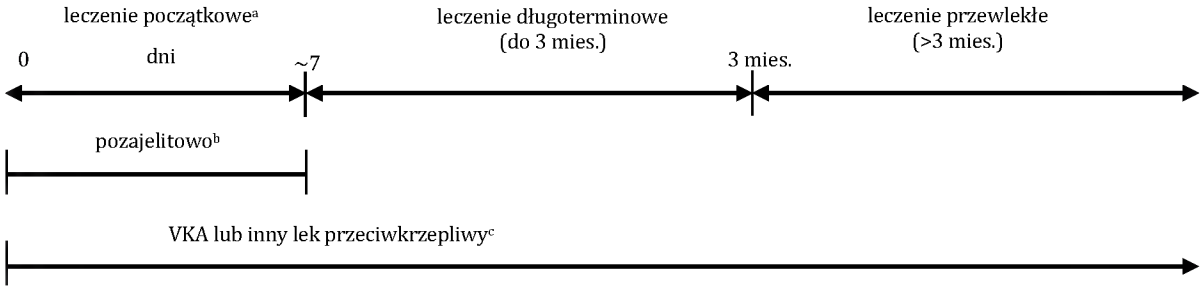
Zgodnie z wynikami badania VITAE zapadalność na objawową zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną (niezakończoną zgonem) wynosi odpowiednio ok. 13-17/10 000 osób i ok. 8-12/10 000 osób. Wyniki badań wskazują, że ok. 57% przypadków ZŻG i ok. 70,8% przypadków ZP wymaga hospitalizacji [Cohen 2007]. Zgodnie z danymi NFZ, w 2015 r. odnotowano 6164 hospitalizacji z powodu zakrzepicy żył głębokich (JGP E55) oraz 14 210 hospitalizacji z powodu zatoru płucnego (JGP D16) [NFZ JGP].

Prawidłowa profilaktyka farmakologiczna ŻChZZ jest uznawana za najważniejszą interwencję zwiększającą bezpieczeństwo chorych, która pozwala na uniknięcie niekorzystnych stanów zdrowotnych oraz zmniejszenie ogólnego kosztu opieki [Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ 2012]. Wyniki badania ENDORSE dotyczącego ryzyka i profilaktyki ŻChZZ u chorych przyjętych w trybie nagłym do oddziałów internistycznych lub chirurgicznych w Polsce wskazują, że wśród pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ zalecaną profilaktykę przeciwzakrzepową otrzymywało ok. 66,3% chorych na oddziałach zabiegowych i ok. 34,8% na oddziałach internistycznych [Musiał 2008].

2.6 Leczenie i profilaktyka ŻChZZ

Poniżej przedstawiono ogólny opis leczenia i profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej przygotowany na podstawie opracowania [Niżankowski 2015], które z uwagi na datę przygotowania nie uwzględnia najnowszych wytycznych American College of Chest Physicians (ACCP) z 2016 roku. Szczegółowy opis wytycznych, w tym wymienionych powyżej, znajduje się w rozdz. 2.7. Ogólne zasady leczenia przeciwkrzepliwego żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Ogólne zasady leczenia przeciwkrzepliwego ŻChZZ.



[a] ≥5 dni leczenia pozajelitowego, które odstawia się gdy stosowany jest VKA i INR >2 przez ≥2 dni (jeśli od początku stosowany jest rywaroksabanu lub apiksaban, nie prowadzi się leczenia pozajelitowego)

[b] HDCz, HNF, fondaparynuks

[c] HDCz, rywaroksaban, apiksaban lub dabigatran (dabigatran włącza się po 5-7 dniach stosowania HDCz)

Leczenie objawowej i bezobjawowej ZŻG jest jednakowe i może obejmować:

- wczesne, pełne unieruchomienie;
- leczenie uciskowe;
- leczenie przeciwkrzepliwe;

a u niektórych chorych umieszczenie filtru w żyle głównej lub leczenie trombolityczne.

Wśród niefarmakologicznych metod leczenia ZŻG wyróżnia się: leczenie stopniowanym uciskiem, przerywany ucisk pneumatyczny, umieszczenie filtru w żyle głównej dolnej.

Leczenie przeciwkrzepliwe należy niezwłocznie rozpocząć u chorych z pewnym rozpoznaniem ZŻG lub z dużym/pośrednim prawdopodobieństwem tej choroby (po wykluczeniu obecności przeciwwskazań). Tradycyjnie leczenie przeciwkrzepliwe prowadzono z użyciem antagonisty witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*, VKA) – w celu szybkiego uzyskania efektu przeciwkrzepliwego oraz zabezpieczenia przed ew. nadkrzepliwością wywołaną w pierwszej fazie działania VKA, leczenie wymagało jednoczesnego stosowania heparyny niefrakcjonowanej (HNF), heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) lub fondaparynuksu. Obecnie leczenie długoterminowe można prowadzić z wykorzystaniem:

- VKA (początkowo łącznie z heparyną lub fondaparynuksem),
- HDCz (u kobiet w ciąży, w przypadku choroby nowotworowej lub przy braku możliwości uzyskania stabilnych wartości INR (ang. *International Normalized Ratio*, znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny) w przedziale terapeutycznym, bądź występują trudności w monitorowaniu INR),
- doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K (nowe doustne leki przeciwzakrzepowe, ang. *novel oral anticoagulants*, NOAC) – rywaroksaban, apiksaban, dabigatran.

W przypadku leczenia początkowego zalecane są następujące opcje:

- heparyny drobnocząsteczkowe podawane podskórnie,
- heparyna niefrakcjonowana

  - w ciągłym wlewie dożylnym lub
  - we wstrzyknięciach podskórnych (z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliwego) lub w dawce dostosowywanej do masy ciała (bez monitorowania efektu przeciwkrzepliwego),
- fondaparynuks podawany podskórnie (ze względu na koszty stosowany w przypadkach zmniejszonej liczby płytek krwi i przy podejrzeniu małopłytkowości wywołanej heparyną),
- NOAC (rywaroksaban, apiksaban, dabigatran[1]) podawany doustnie.

Algorytm leczenia ZŻG kończyn dolnych przedstawiono na Ryc. 2.

Chorzy, u których wystąpiła ZŻG (żył biodrowych, udowych, podkolanowych lub żył głębokich goleni) lub ZP wymagają długotrwałego leczenia z użyciem leków przeciwkrzepliwych. Związane jest to z wolnym procesem zmniejszania zakrzepu i jednocześnie dużym ryzykiem jego objawowego powiększenia się bądź nawrotu zakrzepicy. Po pierwszym epizodzie samoistnej ZŻG ryzyko nawrotu ŻChZZ wynosi średnio 18, 25 i 30%, odpowiednio po 2, 5 i 8 latach. Ryzyko nawrotu ŻChZZ jest prawie 2-krotnie większe w przypadku chorych na nowotwór złośliwy lub trombofilię dużego ryzyka oraz 2-krotnie mniejsze w przypadku przejściowych czynników ryzyka. Również występowanie przetrwałej (rezydualnej) skrzepliny w żyłach głębokich kończyn dolnych bądź zwiększone stężenie dimeru D w surowicy tydzień po zakończeniu antykoagulacji związane jest ze zwiększeniem ryzyka nawrotu choroby.

Metody długotrwałego leczenia ŻChZZ oraz zapobiegania jej nawrotowi u chorych po ZŻG kończyn dolnych lub górnych i po ZP są jednakowe. W większości przypadków najkorzystniejsze jest długotrwałe stosowanie NOAC w dawce standardowej lub VKA w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0. Długotrwałe stosowanie HDCz zalecane jest u kobiet w ciąży oraz chorych na nowotwór złośliwy. Czas stosowania leków przeciwkrzepliwych uzależniony jest od sytuacji klinicznej (Tab. 4) oraz ryzyka krwawienia.

W przypadku chorych z samoistnym epizodem ZŻG/ZP, którzy po 3 mies. leczenia VKA wymagają jego kontynuowania, ale zdecydowanie preferują rzadsze monitorowanie INR, należy rozważyć raczej stosowanie VKA w dawce utrzymującej INR w przedziale 1,5-1,9 niż zaprzestanie leczenia przeciwkrzepliwego. Zwiększenie dawki VKA do dawki utrzymującej INR w przedziale 2,5-3,5 należy rozważyć u chorych z nawrotem ŻChZZ pomimo utrzymywania się INR w przedziale terapeutycznym (2,0-3,0). Przedział 2,5-3,5 może być również odpowiedni dla chorych z przeciwciałami antyfosfolipidowymi (APLA) i dodatkowymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, jak również u chorych z wyjściowo zwiększonym INR spowodowanym obecnością APLA.

Jeżeli stosowanie VKA nie jest możliwe (np. z powodu przeciwwskazań lub niemożności regularnego monitorowania efektu przeciwkrzepliwego), zalecane jest stosowanie podskórne HDCz ze zmniejszeniem do 50-80% dawki terapeutycznej po 1 mies. leczenia.

[1] Stosowany po 5-7 dniach stosowania HDCz.

U chorych na nowotwór złośliwy zalecane jest prowadzenie leczenia przewlekłego (przez pierwsze 3-6 mies.) z użyciem HDCz, która jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza w porównaniu z VKA. Ocena bilansu korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem antykoagulantu powinna być prowadzona okresowo, gdyż przedłużone leczenie przeciwkrzepliwe zmniejsza ryzyko nawrotu ŻChZZ, ale jednocześnie zwiększa ryzyko krwawienia.

W leczeniu długoterminowym w celu zapobiegania nawrotowi choroby można zamiast VKA stosować rywaroksaban w dawce 20 mg q.d. lub dabigatran w dawce 150 mg b.i.d.

Leczenie uciskowe jest ważnym elementem profilaktyki wtórnej – przerywany ucisk pneumatyczny stosuje się w pierwszym okresie leczenia, zwykle u chorych hospitalizowanych, rzadziej w leczeniu ambulatoryjnym, ze względu na ograniczoną dostępność. Wygodne jest stosowanie przez co najmniej 2 lata odpowiednio dobranych do wielkości kończyny (zgodnie z zaleceniami producenta) pończoch elastycznych II klasy ucisku.

Tab. 4. Czas trwania leczenia ŻChZZ w zależności od sytuacji klinicznej.

Leczenie długoterminowe (3 mies.)	Leczenie przewlekłe (>3 mies.)*
• proksymalna ZŻG kończyny dolnej lub ZP wywołana: zabiegiem operacyjnym, przejściowym czynnikiem ryzyka niezwiązanym z zabiegiem operacyjnym • izolowana dystalna ZŻG kończyny dolnej wywołana zabiegiem operacyjnym lub innym przejściowym czynnikiem ryzyka • samoistna ZŻG kończyny dolnej lub ZP • samoistna ZŻG kończyny górnej obejmująca żyłę pachową lub żyły bardziej proksymalne • ZŻG kończyny górnej związana z cewnikiem w żyle centralnej, który został usunięty u chorych bez nowotworu złośliwego lub z nowotworem złośliwym • ZŻG kończyny górnej niezwiązana z cewnikiem w żyle centralnej lub z nowotworem złośliwym • pierwszy epizod ŻChZZ będący samoistną izolowaną dystalną ZŻG kończyny dolnej • pierwszy epizod ŻChZZ będący samoistną proksymalną ZŻG kończyny dolnej lub samoistną ZP u chorych obciążonych dużym ryzykiem krwawienia • 2. Epizod samoistnej ŻChZZ u chorych obciążonych dużym ryzykiem krwawienia	• ZŻG kończyny górnej związana z cewnikiem w żyle centralnej, który nie został usunięty (leczenie przeciwkrzepliwe należy stosować dopóty, dopóki cewnik pozostaje w żyle centralnej) • ZŻG kończyny dolnej i nowotwór złośliwy • Pierwszy epizod ŻChZZ będący samoistną proksymalną ZŻG kończyny dolnej u chorych obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem krwawienia • Drugi epizod samoistnej ŻChZZ u chorych obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem krwawienia

* należy okresowo oceniać konieczność kontynuowania leczenia (np. 1 w roku).

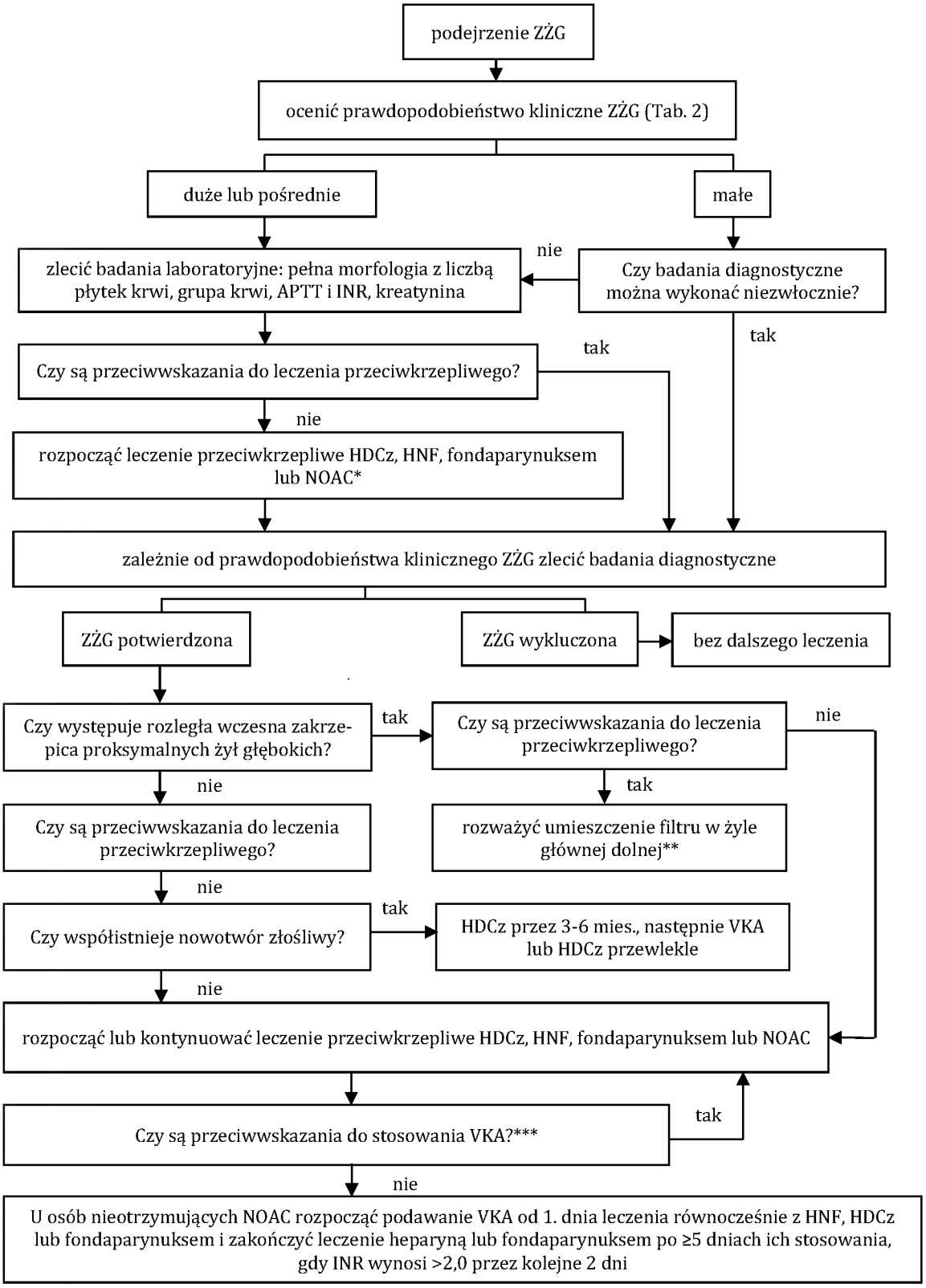
W leczeniu świeżej ZŻG kończyn dolnych lub górnych nie zaleca się stosowania trombolizy ogólnoustrojowej – leczenie to dopuszcza się tylko w przypadku obrzęku bolesnego i jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania miejscowego wlewu leku trombolitycznego z użyciem cewnika. Po skutecznej trombolizie żylnej stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe (jednakowe jak u podobnych chorych leczonych zachowawczo).

Leczenie przeciwkrzepliwe ZP powinno trwać tak długo, jak w przypadku ZŻG, i zależy od stopnia ryzyka choroby.

W przypadku leczenia ZP niskiego ryzyka, u chorych z dużym/pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym ZP leczenie przeciwkrzepliwe należy rozpocząć niezwłocznie. Opcje i schemat leczenia przeciwkrzepliwego są jednakowe jak w ZŻG. Chorych o pośrednim ryzyku powinno leczyć się tak samo, jak chorych o niskim ryzyku, natomiast chorych o pośrednim wysokim ryzyku należy w początkowym okresie leczenia monitorować (o ile to możliwe) w warunkach Sali intensywnego nadzoru. W przypadku wybranych pacjentów o pośrednim wysokim ryzyku (bez czynników sprzyjających powikłaniom krwotocznym) należy rozważyć leczenie trombolityczne, przede wszystkim jeśli rozwija się niestabilność hemodynamiczna lub gdy stan chorego nie ulega poprawie pomimo kilkugodzinnego leczenia heparyną. W przypadku leczenia ZP wysokiego ryzyka wyróżnia się leczenie objawowe, przeciwkrzepliwe oraz trombolityczne. W leczeniu inwazyjnym ZP wyróżnia się embolektomię płucną (operacyjne usunięcie skrzeplin z tętnic płucnych) oraz umieszczanie filtrów w żyle głównej dolnej.

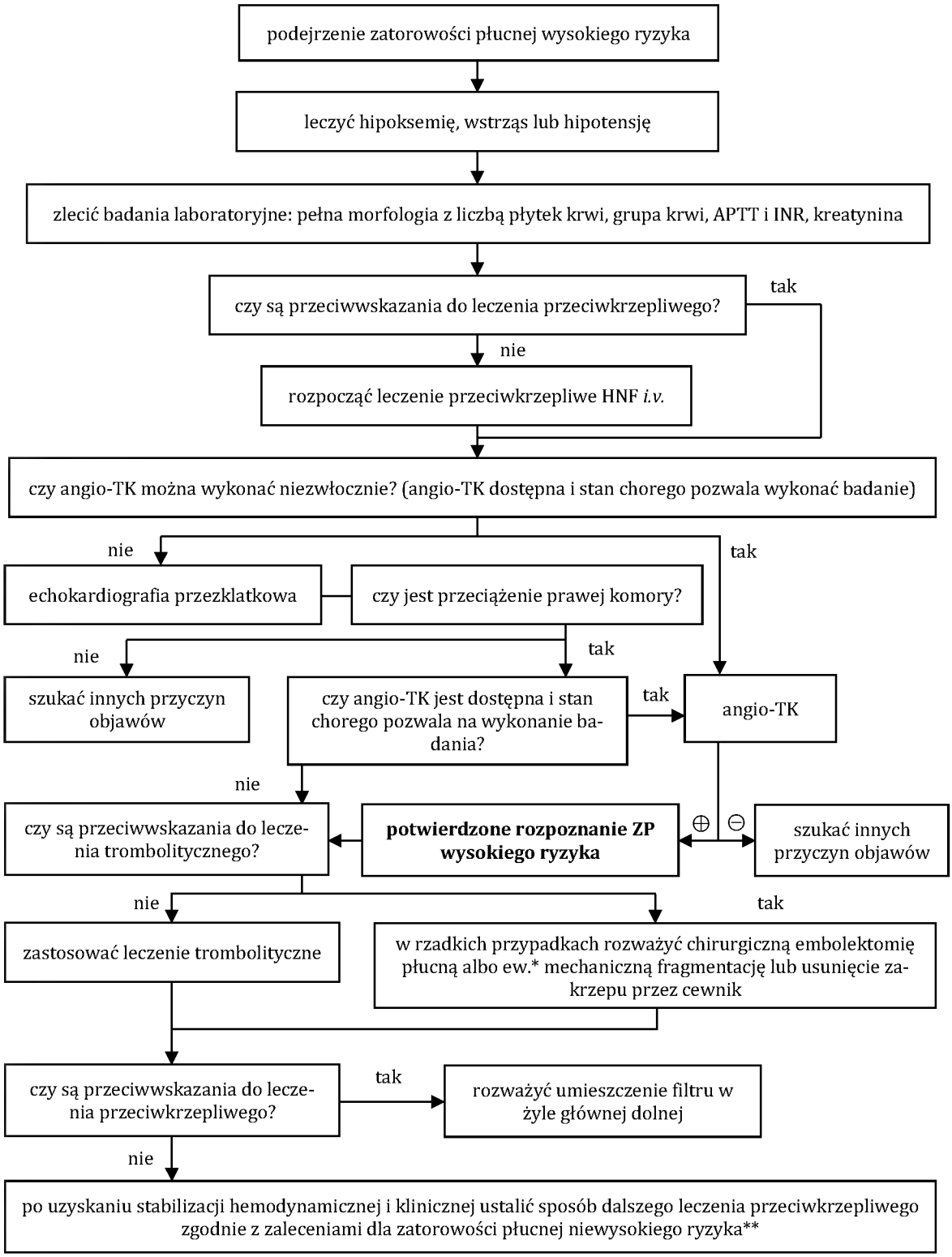
Algorytm rozpoznania i leczenia ZP wysokiego oraz niewysokiego ryzyka przedstawiono odpowiednio na Ryc. 3 i Ryc. 4.

Ryc. 2. Algorytm leczenia ZŻG kończyn dolnych [Niżankowski 2015].



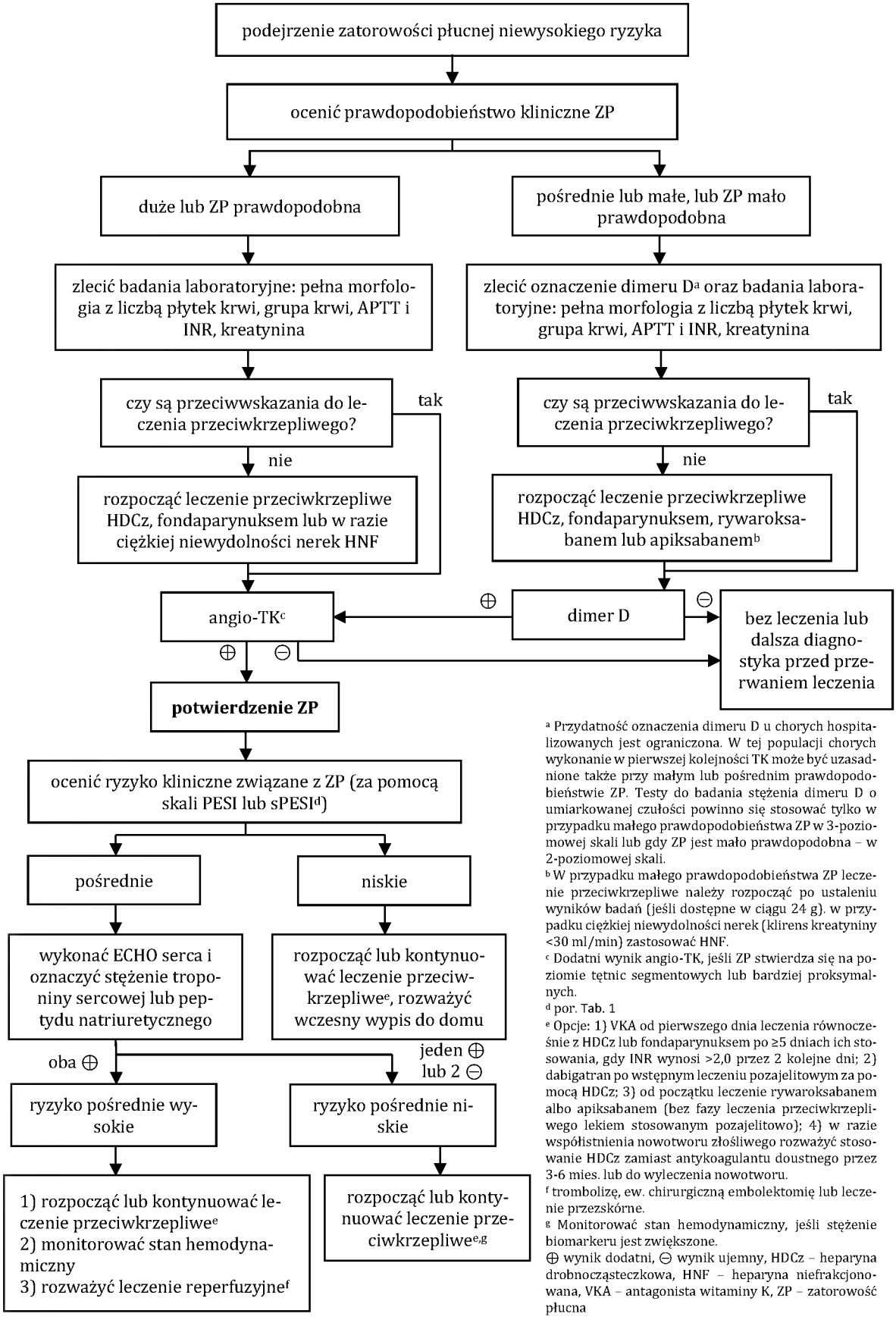
HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa, HNF – heparyna niefrakcjonowana, NOAC – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K, VKA – antagonista witaminy K, ZŻG – zakrzepica żył głębokich
* dabigatran włącza się po 5-7 dniach stosowania HDCz.
** przekazanie chorego do ośrodka wykonującego zabiegi wewnątrznaczyniowe.
*** nie dotyczy chorych otrzymujących NOAC.

Ryc. 3. Algorytm rozpoznania i leczenia ZP wysokiego ryzyka [Niżankowski 2015].



HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa, HNF – heparyna niefrakcjonowana, VKA – antagonista witaminy K
* jeśli ośrodek dysponuje doświadczeniem i środkami.
** por. Ryc. 4.

Ryc. 4. Algorytm rozpoznania i leczenia ZP niewysokiego ryzyka [Niżankowski 2015].



[a] Przydatność 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. Testy do badania stężenia dimeru D o umiarkowanej czułości powinno się stosować tylko w przypadku małego prawdopodobieństwa ZP w 3-poziomowej skali lub gdy ZP jest mało prawdopodobna – w 2-poziomowej skali.

[b] W przypadku małego prawdopodobieństwa ZP leczenie przeciwkrzepliwe należy rozpocząć po ustaleniu wyników badań (jeśli dostępne w ciągu 24 g). w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) zastosować HNF.

[c] Dodatni wynik angio-TK, jeśli ZP stwierdza się na poziomie tętnic segmentowych lub bardziej proksymalnych.

[d] por. Tab. 1

[e] Opcje: 1) VKA od pierwszego dnia leczenia równocześnie z HDCz lub fondaparynuksem po ≥5 dniach ich stosowania, gdy INR wynosi >2,0 przez 2 kolejne dni; 2) dabigatran po wstępnym leczeniu pozajelitowym za pomocą HDCz; 3) od początku leczenie rywaroksabanem albo apiksabanem (bez fazy leczenia przeciwkrzepliwego lekiem stosowanym pozajelitowo); 4) w razie współistnienia nowotworu złośliwego rozważyć stosowanie HDCz zamiast antykoagulantu doustnego przez 3-6 mies. lub do wyleczenia nowotworu.

[f] trombolizę, ew. chirurgiczną embolektomię lub leczenie przezskórne.

[g] Monitorować stan hemodynamiczny, jeśli stężenie biomarkeru jest zwiększone.

⊕ wynik dodatni, ⊖ wynik ujemny, HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa, HNF – heparyna niefrakcjonowana, VKA – antagonista witaminy K, ZP – zatorowość płucna

2.7 Wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualne, globalne i powszechnie uznane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W toku przeprowadzenia analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego:

- Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012 [PWPiLŻChZZ 2012],
- American College of Chest Physicians 2016 [ACCP 2016],
- American Heart Association 2011 [AHA 2011],
- European Society of Cardiology 2014 [ESC 2014],
- Institute for Clinical Systems Improvement 2013 [ICSI 2013],
- National Institute for Health and Care Excellence 2012 [NICE 2012],
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2015 [SIGN 2015].

Treść wyżej wymienionych wytycznych, ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii, w wersji skróconej (w tłumaczeniu na język polski) przedstawiono w Tab. 5. W tekście wytycznych pogrubioną czcionką zamieszczono informacje dotyczące edoksabanu. Ponadto dla części wytycznych zamieszczono informację na temat klasy i poziomu dowodu naukowego.

Ogółem zidentyfikowano siedmioro wytycznych dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu ŻChZZ, w tym jedne wytyczne polskie. Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych w leczeniu i zapobieganiu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej stosowane są następujące leki:

- antagonisty witaminy K,
- heparyny drobnocząsteczkowe,
- heparyny niefrakcjonowane,
- fondaparynuks,
- rywaroksaban,
- dabigatran,
- apiksaban,
- edoksaban.

Tab. 5. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ŻChZZ.

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
Wytyczne polskie	

Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ 2012	*Leczenie początkowe*
	• U chorych z przypadkowo wykrytą bezobjawową ZŻG kończyn dolnych sugeruje się stosowanie jednakowego leczenia jak u podobnych chorych z objawami ZŻG [siła zaleceń 2B].
	• U chorych z przypadkowo wykrytą bezobjawową ZP sugeruje się stosowanie jednakowego leczenia jak u podobnych chorych z objawami ZP [siła zaleceń 2B].
	• U chorych z dużym lub pośrednim prawdopodobieństwem świeżej ŻChZZ (ZŻG lub ZP) sugeruje się raczej rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego niż nieleczenia w trakcie oczekiwania na wyniki badań diagnostycznych [siła zaleceń 2C].
	• U chorych z małym prawdopodobieństwem świeżej ŻChZZ (ZŻG lub ZP) sugeruje się nierozpoczynanie leczenia przeciwkrzepliwego w trakcie oczekiwania na wyniki badań diagnostycznych, jeśli wyniki tych badań będą dostępne w ciągu 24 godz. [siła zaleceń 2C].
	• U chorych z potwierdzoną ZŻG kończyn dolnych zaleca się niezwłoczne zastosowanie jednej z następujących opcji:
	  ○ HDCz s.c. [siła zaleceń 1A],
	  ○ HNF i.v. [siła zaleceń 1A],
	  ○ HNF s.c. z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliwego [siła zaleceń 1A],
	  ○ HNF s.c. w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliwego[siła zaleceń 1A],
	  ○ fondaparynuks s.c. [siła zaleceń 1A],
	  ○ rywaroksaban [siła zaleceń 1B],
	• U chorych z potwierdzoną ZP zaleca się niezwłoczne zastosowanie jednej z następujących opcji:
	  ○ HDCz s.c. [siła zaleceń 1A],
	  ○ HNF i.v. [siła zaleceń 1A],
	  ○ HNF s.c. z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliwego [siła zaleceń 1A],
	  ○ HNF s.c. w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliwego[siła zaleceń 1A],
	  ○ fondaparynuks s.c. [siła zaleceń 1A],
	  ○ fondaparynuks s.c. [siła zaleceń 1A].
	• U chorych ze świeżą ZŻG kończyn dolnych leczonych VKA zaleca się raczej rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo (HDCz, fondaparynuks, HNF i.v., HNF s.c.) niż nierozpoczęcie takiego leczenia [siła zaleceń B].
	• U chorych ze świeżą ZP zaleca się raczej rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo (HDCz, fondaparynuks, HNF i.v., HNF s.c.) niż nierozpoczęcie takiego leczenia [siła zaleceń B].
	• U chorych z ZP wysokiego ryzyka zaleca się niezwłoczne stosowanie HNF [siła zaleceń 1A].

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	• Zaleca się stosowanie raczej HDCz s.c. lub fondaparynuksu niż HNF i.v. [siła zaleceń 2C dla HDCz, 2B dla fondaparynuksu] lub s.c. [siła zaleceń 2B dla HDCz, 2C dla fondaparynuksu] u chorych z ZP niewysokiego ryzyka [siła zaleceń 1A] i u chorych z ZŻG – zarówno w leczeniu szpitalnym, jeżeli jest ono potrzebne [siła zaleceń 1A], jak i w leczeniu ambulatoryjnym, jeżeli jest ono możliwe [siła zaleceń 1C]. • U chorych ze świeża proksymalną ZŻG kończyn dolnych sugeruje się raczej podanie HDCz lub fondaparynuksu niż HNF i.v. [siła zaleceń 2C] i niż HNF s.c. [siła zaleceń 2B dla HDCz, 2C dla fondaparynuksu]. • W leczeniu ambulatoryjnym u chorych ze świeżą ZŻG kończyn dolnych leczonych HDCz sugeruje się raczej dawkowanie raz 26ixianie niż 2 razy dziennie [siła zaleceń 2C]. • U chorych ze świeżą ZŻG kończyn dolnych, u których warunki domowe są odpowiednie, zaleca się raczej rozpoczynanie leczenia w domu niż w szpitalu [siła zaleceń 1B]. • U chorych z ZP niskiego ryzyka, u których warunki domowe są odpowiednie, sugeruje się raczej wczesne wypisanie do domu niż wypisanie w standardowym czasie (np. po 5 dniach leczenia) [siła zaleceń 2B]. • U chorych ze świeżą ZŻG kończyny górnej obejmującej żyłę pachową lub żyły bardziej proksymalne zaleca się raczej niezwłoczne leczenie przeciwkrzepliwe (HDCz, fondaparynuks, HNF i.v., HNF s.c., rywaroksaban) niż niestosowanie takiego leczenia [siła zaleceń 1B]. • U chorych ze świeżą ZŻG kończyny górnej obejmującej żyłę pachową lub żyły bardziej proksymalne sugeruje się raczej stosowanie HDCz i fondaparynuksu niż HNF i.v. [siła zaleceń 2C] lub HNF s.c. [siła zaleceń 2B]. • U chorych ze świeżą ZŻG kończyny dolnej i ze świeżą ZP zaleca się raczej wczesne rozpoczęcie podawania VKA (tj. w tym samym dniu, w którym rozpoczęto podawanie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo) niż opóźnione rozpoczęcie podawania VKA, oraz kontynuacja leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo przez co najmniej 5 dni i do czasu uzyskania INR ≥2,0 przez co najmniej 24 godz. [siła zaleceń 1B]. • U chorych ze świeżą izolowaną dystalną ZŻG kończyny dolnej (żył goleni [żył strzałkowej, piszczelowej przedniej lub piszczelowej tylnej] bez zajęcia żyły podkolanowej lub żył bardziej proksymalnych) i bez bardzo nasilonych objawów lub czynników ryzyka narastania zakrzepu sugeruje się raczej powtarzane badania USG żył głębokich przez 2 tygodnie niż niezwłoczne leczenie przeciwkrzepliwe [siła zaleceń 2C]. • U chorych ze świeżą izolowaną dystalną ZŻG kończyny dolnej i z bardzo nasilonymi objawami lub z czynnikami ryzyka narastania zakrzepu sugeruje się raczej niezwłoczne leczenie przeciwkrzepliwe niż powtarzane badanie USG żył głębokich [siła zaleceń 2C]. • U chorych ze świeżą izolowaną dystalną ZŻG kończyn dolnych otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwe zaleca się takie samo postępowanie jak u chorych ze świeżą proksymalną ZŻG [siła zaleceń 1B]. • U chorych ze świeżą izolowaną dystalną ZŻG kończyn dolnych, u których powtarza się badanie USG, zaleca się niestosowanie leczenia przeciwkrzepliwego, jeśli zakrzep nie narasta [siła zaleceń 1B]. Sugeruje się leczenie przeciwkrzepliwe, jeśli zakrzep narasta, ale jest ograniczony do żył dystalnych [siła zaleceń 2C]. Zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe, jeśli zakrzep narasta do żył proksymalnych [siła zaleceń 1B].

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	• U większości chorych z ZŻG kończyny górnej związanej z cewnikiem umieszczonym w żyle centralnej sugeruje się nieusuwanie cewnika, jeśli jest drożny i u chorego istnieje potrzeba jego utrzymania [siła zaleceń 2C].
Wytyczne zagraniczne	
ACCP 2016	• U chorych z proksymalną ZŻG lub ZP zaleca się raczej stosowanie długoterminowej (3 mies.) terapii przeciwkrzepliwej niż brak terapii [stopień rekomendacji 1B]. • U chorych z ZŻG kończyn dolnych lub ZP i bez nowotworu jako długoterminową (pierwsze 3 mies.) terapię przeciwkrzepliwą sugeruje się raczej stosowanie dabigatranu, rywaroksabanu, apiksabanu lub **edoksabanu** niż terapię z użyciem VKA [stopień rekomendacji 2B]. • U chorych z ZŻG kończyn dolnych lub ZP i bez nowotworu, którzy nie są leczeni z użyciem dabigatranu, rywaroksabanu, apiksabanu lub **edoksabanu**, zaleca się raczej stosowanie terapii z użyciem VKA niż HDCz [stopień rekomendacji 2C]. • U chorych z ZŻG kończyn dolnych lub ZP i nowotworem jako długoterminową (pierwsze 3 mies.) terapię przeciwkrzepliwą sugeruje się raczej stosowanie HDCz niż VKA [stopień rekomendacji 2C], dabigatran [stopień rekomendacji 2C], rywaroksaban [stopień rekomendacji 2C], apiksaban [stopień rekomendacji 2C] lub edoksaban [stopień rekomendacji 2C]. • U chorych z ZŻG kończyn dolnych lub ZP, którzy otrzymują długoterminową terapię, sugeruje się brak konieczności zmiany terapii przeciwkrzepliwej po pierwszych 3 mies. [stopień rekomendacji 2C]. • U chorych z proksymalną ZŻG kończyn dolnych luz ZP wywołaną zabiegiem chirurgicznym zaleca się raczej stosowanie terapii przeciwkrzepliwej przez 3 mies. niż: a) krótszy czas terapii [stopień rekomendacji 1B]; b) dłuższy czas terapii (np. 6, 12 lub 24 mies.) [stopień rekomendacji 1B]; c) przedłużoną terapię (bez planowanej daty przerwania leczenia) [stopień rekomendacji 1B]. • U chorych z proksymalną ZŻG kończyn dolnych luz ZP wywołaną przez niechirurgiczny przejściowy czynnik ryzyka zaleca się raczej stosowanie terapii przeciwkrzepliwej przez 3 mies. niż: a) krótszy czas terapii [stopień rekomendacji 1B]; b) dłuższy czas terapii (np. 6, 12 lub 24 mies.) [stopień rekomendacji 1B]. Sugeruje się raczej stosowanie terapii przeciwkrzepliwej przez 3 mies. niż przedłużoną terapię w przypadku niskiego lub pośredniego ryzyka krwawienia [stopień rekomendacji 2B] bądź wysokiego ryzyka [stopień rekomendacji 1B]. • U chorych z izolowaną dystalną ZŻG kończyn dolnych wywołaną zabiegiem chirurgicznym lub przejściowym czynnikiem ryzyka nie związanym z zabiegiem chirurgicznym zaleca się raczej stosowanie terapii przeciwkrzepliwej przez 3 mies. niż: a) krótszy czas terapii [stopień rekomendacji 2C]; b) dłuższy czas terapii (np. 6, 12 lub 24 mies.) [stopień rekomendacji 1B]; c) przedłużoną terapię (bez planowanej daty przerwania leczenia) [stopień rekomendacji 1B]. • U chorych z samoistną ZŻG kończyn dolnych (izolowaną dystalną lub proksymalną) luz ZP zaleca się raczej stosowanie terapii przeciwkrzepliwej przez co najmniej 3 mies. niż przez krótszy czas terapii [stopień rekomendacji 1B] oraz raczej stosowanie terapii przeciwkrzepliwej przez 3 mies. niż dłuższy czas terapii (np. 6, 12 lub 24 mies.) [stopień rekomendacji 1B]. • U chorych z pierwszym epizodem ŻChZZ (samoistna proksymalna ZŻG kończyn dolnych lub ZP): a) z niskim lub pośrednim ryzykiem krwawienia sugeruje się raczej przedłużoną terapię przeciwkrzepliwą (bez planowanej daty przerwania leczenia) niż terapię

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	3 mies. [stopień rekomendacji 2B]; b) z wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się raczej 3 mies. terapię przeciwkrzepliwą niż przedłużoną terapię przeciwkrzepliwą (bez planowanej daty przerwania leczenia) [stopień rekomendacji 1B]. • U chorych z drugim samoistnym epizodem ŻChZZ: a) z niskim ryzykiem krwawienia zaleca się raczej przedłużoną terapię przeciwkrzepliwą (bez planowanej daty przerwania leczenia) niż terapię 3 mies. [stopień rekomendacji 1B]; b) z umiarkowanym ryzykiem krwawienia zaleca się raczej terapię przeciwkrzepliwą trwającą powyżej 3 mies. [stopień rekomendacji 2B]; c) z wysokim ryzykiem krwawienia sugeruje się raczej stosowanie 3 mies. terapii przeciwkrzepliwej niż przedłużonej terapii (bez planowanej daty przerwania leczenia) [stopień rekomendacji 2B]. • U chorych z ZŻG kończyn dolnych lub ZP i aktywnym nowotworem zaleca się raczej stosowanie przedłużonej terapii przeciwkrzepliwej (bez planowanej daty przerwania leczenia) niż 3 mies. terapii, zarówno w przypadku chorych z ryzykiem krwawienia innym niż wysokim [stopień rekomendacji 1B], jak i z wysokim ryzykiem krwawienia [stopień rekomendacji 2B]. • U chorych z samoistnym epizodem proksymalnej ZŻG lub ZP, którzy przerwali terapię przeciwkrzepliwą i nie mają przeciwwskazań do stosowania aspiryny, sugeruje się raczej stosowanie aspiryny niż jej brak w celu zapobiegania nawrotom ŻChZZ [stopień rekomendacji 2B]. • U chorych z ostrą izolowaną dystalną ZŻG kończyn dolnych: a) bez ciężkich objawów lub czynników ryzyka rozszerzania się skrzepliny, sugeruje się raczej badania obrazowe żył głębokich przez 2 tyg. niż terapię przeciwkrzepliwą [stopień rekomendacji 2C]; b) z ciężkimi objawami lub czynnikami ryzyka rozszerzania się skrzepliny, sugeruje się raczej terapię przeciwkrzepliwą niż badania obrazowe żył głębokich przez 2 tyg. [stopień rekomendacji 2C]. • U chorych z ostrą izolowaną dystalną ZŻG kończyn dolnych stosujących terapię przeciwkrzepliwą zaleca się stosowanie jednakowej terapii przeciwkrzepliwej jak w przypadku pacjentów z proksymalną ZŻG [stopień rekomendacji 1B]. • U chorych z ostrą izolowaną dystalną ZŻG kończyn dolnych, u których stosowane są badania obrazowe żył głębokich: a) zaleca się brak terapii przeciwkrzepliwej jeśli skrzeplina się nie rozszerza [stopień rekomendacji 1B]; b) sugeruje się terapię przeciwkrzepliwą jeżeli skrzeplina rozszerza się ale pozostaje ograniczona do żył dystalnych [stopień rekomendacji 2C]; c) zaleca się terapię przeciwkrzepliwą jeśli skrzeplina rozszerza się do żył proksymalnych [stopień rekomendacji 1B]. • U chorych z ostrą proksymalną ZŻG kończyn dolnych sugeruje się raczej terapię przeciwkrzepliwą niż leczenie trombolityczne – celowane (ang. *catheter-directed thrombolysis*, CTD) [stopień rekomendacji 2C]. • U chorych z ostrą ZŻG lub ZP, którzy stosują terapię przeciwkrzepliwą, nie zaleca się stosowania filtru w żyle głównej [stopień rekomendacji 1B]. • U chorych z ostrą ZŻG kończyn dolnych sugeruje się niestosowanie pończoch uciskowych w celu zapobiegania zespołowi pozakrzepowemu [stopień rekomendacji 2B]. • U chorych z subsegmentalną ZP (bez zaangażowania bardziej proksymalnych tętnic płucnych) i brakiem proksymalnej ZŻG kończyn dolnych, którzy mają: a) niskie ryzyko nawrotu ŻChZZ, sugeruje się raczej nadzór kliniczny niż terapię przeciwkrzepliwą [stopień rekomendacji 2C]; b) wysokie ryzyko nawrotu ŻChZZ, sugeruje się raczej terapię przeciwkrzepliwą niż nadzór kliniczny [stopień rekomendacji 2C].

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	• U chorych z niskim ryzkiem ZP, z odpowiednimi warunkami domowymi, sugeruje się raczej leczenie w domu lub wczesny wypis ze szpitala niż wypisanie w standardowym czasie (np. po 5 dniach leczenia) [stopień rekomendacji 2B]. • U chorych z ostrą ZP związaną z nadciśnieniem (np. ciśnienie skurczowe <90 mm Hg) bez wysokiego ryzyka krwawienia, sugeruje się raczej systematyczne podawanie leków przeciwkrzepliwych niż brak takiej terapii [stopień rekomendacji 2B]. • U większości chorych z ostrą ZP nie związaną z nadciśnieniem, nie zaleca się systematycznego podawania leków przeciwkrzepliwych [stopień rekomendacji 1B]. • U wybranych chorych z ostrą ZP, u których nastąpiło pogorszenie po rozpoczęciu terapii przeciwkrzepliwej, ale u których nie wystąpiło nadciśnienie, z niskim ryzykiem krwawienia, sugeruje się raczej systematyczne podawanie leków przeciwkrzepliwych niż brak takiej terapii [stopień rekomendacji 2C]. • U chorych z ostrą ZP stosujących terapię przeciwkrzepliwą, sugeruje się raczej systematyczne podawanie leków przeciwkrzepliwych niż CDT żył obwodowych [stopień rekomendacji 2C]. • Zaleca się raczej usunięcie niż pozostawienie cewnika, o ile dostępne są odpowiednie zasoby i doświadczenie, u chorych z ostrą ZP związaną z nadciśnieniem: a) z wysokim ryzykiem krwawienia; b) u których systematyczne leczenie trombolityczne nie powiodło się; c) ze wstrząsem, który może spowodować zgon zanim systematyczne leczenie trombolityczne wywrze efekt (np. w ciągu godzin) [stopień rekomendacji 2C]. • U wybranych chorych z przewlekłym nadciśnieniem płucnym zakrzepowo-zatorowym zdiagnozowanym przez doświadczony zespół lekarzy, sugeruje się raczej trombendarterektomię płucną niż jej brak [stopień rekomendacji 2C]. • U chorych z ostrą ZŻG kończyn górnych dot. żyły pachowej lub bardziej proksymalnych żył, sugeruje się raczej terapię przeciwkrzepliwą niż leczenie trombolityczne [stopień rekomendacji 2C]. • U chorych z ZŻG kończyn górnych poddanych leczeniu trombolitycznemu, zaleca się taką samą intensywność i czas trwania leczenia przeciwkrzepliwego jak u chorych z ZŻG, którzy nie stosują leczenia trombolitycznego [stopień rekomendacji 1B]. • U chorych z nawrotem ŻChZZ pomimo terapii VKA (w zakresie dawek terapeutycznych), dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem lub **edoksabanem** (których uważa się za stosujących się do zaleceń lekarza), sugeruje się zmianę leczenia na co najmniej tymczasową terapię HDCz [stopień rekomendacji 2C]. • U chorych z nawrotem ŻChZZ pomimo długoterminowej terapii VKA (których uważa się za stosujących się do zaleceń lekarza), sugeruje się zwiększenie dawki HDCz o ¼-⅓[stopień rekomendacji 2C].
SIGN 2015	*Leczenie początkowe* • U chorych z podejrzeniem ZŻG kończyn dolnych zaleca się stosowanie terapii z użyciem dawki terapeutycznej HDCz lub fondaparynuksu do czasu, aż diagnoza zostanie uznana za bardzo mało prawdopodobną lub zostanie potwierdzona [stopień rekomendacji A]. • W przypadku potwierdzenia ZŻG kończyn dolnych zaleca się równoległe stosowanie terapii VKA. Kontynuacja terapii z użyciem heparyny lub fondaparynuksu zalecana jest do czasu utrzymania wskaźnika INR ≥2,0, przez co najmniej 5 dni [stopień rekomendacji D].

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	• U chorych z ZŻG kończyn dolnych stosowanie HNF i.v. może być odpowiednią alternatywą w niektórych przypadkach, np. gdy: a) rozważane jest leczenie trombolityczne; b) pacjent znajduje się w bezpośrednim okresie pooperacyjnym; c) istnieje szczególne ryzyko wystąpienia krwawienia [stopień rekomendacji B]. • U chorych z ŻChZZ kończyn dolnych i nowotworem zaleca się zaproponowanie leczenia z użyciem HDCz (raczej niż VKA) przez okres od 3 do 6 mies. oraz wykonanie bilansu korzyści i ryzyka po tym czasie [stopień rekomendacji A]. • U chorych z ZŻG kończyn górnych bez czynników ryzyka (takich jak przeciwciała antyfosfolipidowe) nie wymagają stosowania długoterminowego leczenia przeciwkrzepliwego (>3-6 mies.) [stopień rekomendacji D]. • U chorych, u których istnieje podejrzenie ZP zaleca się leczenie z użyciem dawki terapeutycznej heparyny lub fondaparynuksu do czasu, aż diagnoza zostanie uznana za bardzo mało prawdopodobną [stopień rekomendacji A]. • W przypadku potwierdzenia ZP zaleca się równoległe stosowanie terapii VKA. Kontynuacja terapii z użyciem heparyny lub fondaparynuksu zalecana jest do czasu utrzymania wskaźnika INR ≥2,0, przez co najmniej 5 dni [stopień rekomendacji D]. • U chorych z pośrednim ryzykiem ZP nie zaleca się rutynowego stosowania terapii trombolitycznej [stopień rekomendacji D]. • U chorych z ZP i z filtrem umieszczonym w żyle głównej dolnej z powodu przeciwwskazań do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego (w momencie umieszczania filtru) zaleca się wprowadzenie leczenia przeciwkrzepliwego w przypadku wykluczenia przeciwwskazań [stopień rekomendacji D]. *Leczenie długoterminowe* • Po wystąpieniu pierwszego epizodu ZŻG lub ZP zaleca się rozpoczęcie terapii VKA [stopień rekomendacji A]. • W przypadku, gdy terapia VKA jest problematyczna (np. w związku z niskim stosowaniem się do zaleceń lekarza lub nieregularną intensywnością antykoagulacji) można rozważyć terapię HDCz [stopień rekomendacji A]. • U chorych z nowotworem należy rozważyć terapię z użyciem raczej HDCz niż warfaryny [stopień rekomendacji A]. • Po przerwaniu terapii VKA nie zaleca się stosowania aspiryny ani statyn w celu zapobiegania nawrotom ŻChZZ [stopień rekomendacji C]. • Po wystąpieniu pierwszego epizodu ZŻG lub ZP zaleca się leczenie ukierunkowane na osiągnięcie wartości INR równej 2,5 [stopień rekomendacji B]. • W przypadku wystąpieniu nawrotu ŻChZZ można rozważyć wyższą docelową wartość INR (3,5) podczas gdy pozostaje w docelowym zakresie [stopień rekomendacji D]. • U chorych z ŻChZZ i zespołem antyfosfolipidowym zaleca się wprowadzenie terapii przeciwkrzepliwej z użyciem VKA (wartość docelowa INR 2,5) [stopień rekomendacji B]. • Po wystąpieniu pierwszego epizodu proksymalnej ZŻG lub ZP terapia z użyciem VKA powinna być kontynuowana przez co najmniej 3 mies. [stopień rekomendacji A]. • Należy rozważyć pomiar stężenia dimeru D po miesiącu od przerwania terapii VKA po wystąpieniu pierwszego epizodu samoistnej ŻChZZ w celu identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści ze wznowienia terapii VKA i jej kontynuacji w długim okresie [stopień rekomendacji A].

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	• Po wystąpieniu ZŻG kończyn dolnych zaleca się stosowanie dobrze dobranych elastycznych pończoch uciskowych przez 2 lata w celu redukcji ryzyka wystąpienia zespołu pozakrzepowego [stopień rekomendacji A].
ESC 2014	<u>Zatorowość płucna</u> U chorych z ostrą ZP zalecane jest pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe (trwające co najmniej 3 mies.) z użyciem HNF, HDCz lub fondaparynuksu stosowanych w ciągu pierwszych 5-10 dni. Podawanie parenteralne heparyny powinno odbywać się równocześnie z rozpoczęciem terapii z użyciem VKA. Alternatywnie, jako kontynuację można zastosować jeden z NOAC – dabigatran lub **edoksaban**. Jeżeli stosowany jest rywaroksaban lub apiksaban, leczenie doustne jednym z tych leków należy rozpocząć bezpośrednio bądź 1-2 dni po podawaniu HNF, HDCz lub fondaparynuksu. W tym ostatnim przypadku leczenie ostrej fazy ZP wiąże się ze zwiększeniem doustnej dawki antykoagulantu w ciągu pierwszych 3 tyg. (dla rywaroksabanu) lub 7 dni (dla apiksabanu). Przedłużone stosowanie leków przeciwkrzepliwych, po upływie pierwszych 3 mies. lub nawet na czas nieokreślony, może być konieczne u niektórych chorych w celu wtórnej profilaktyki (po indywidualnym rozważeniu ryzyka nawrotu w porównaniu z ryzykiem krwawienia).
ICSI 2013	*Leczenie początkowe* • U chorych z ZP należy rozpocząć leczenie z użyciem HNF, HDCz lub fondaparynuksu. • U chorych z ZŻG należy rozpocząć leczenie z użyciem HDCz lub fondaparynuksu. • Rywaroksaban może być stosowany w początkowym leczeniu zarówno u chorych z ZP, jak i ZŻG, bez dodatkowego leczenia przeciwkrzepliwego. *Leczenie długoterminowe* • U chorych z ŻChZZ celem leczenia jest uzyskanie wartości INR 2,5 (zakres 2,0-3,0). • W kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego zalecane jest stosowanie warfaryny. • U chorych z ŻChZZ i nowotworem zalecane jest stosowanie HDCz. • Należy rozważyć stosowanie rywaroksabanu w kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego. • Leczenie heparyną/fondaparynuksem i warfaryną należy rozpocząć w tym samym czasie; heparyny (HNF lub HDCz) lub fondaparynuks powinny być stosowane przez co najmniej 5 dni i kontynuowane dopóki INR ≥2,0 przez dwa kolejne dni. *Kontynuacja leczenia przeciwkrzepliwego i prewencja wtórna* • Zaleca się, aby lekarz indywidualnie dobierał czas stosowania terapii przeciwkrzepliwej. • Zaleca się, aby lekarz przepisał stosowanie pończoch uciskowych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu pozakrzepowego.
NICE 2012	• U chorych z potwierdzoną proksymalną ZŻG i ZP zaleca się stosowanie HDCz lub fondaparynuksu, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, przeciwwskazania oraz koszty leków, z następującymi wyjątkami: ○ w przypadku chorych z ciężką niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności nerek (eGRF <30 ml/min/1,73m^2) zaleca się leczenie z użyciem HNF z dostosowaniem dawki leku w oparciu o APTT (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji , ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*) lub HDCz z dopasowaniem dawki na podstawie testu anty-Xa, ○ w przypadku chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia należy rozważyć terapię z użyciem HNF,

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	○ w przypadku chorych z niestabilną hemodynamicznie ZP zaleca się leczenie z użyciem HNF lub rozważenie terapii trombolitycznej. Terapię HDCz, fondaparynuksem lub HNF należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe i kontynuować przez co najmniej 5 dni lub do osiągnięcia INR ≥2 przez co najmniej 24 godz. (w zależności od tego, który okres jest dłuższy). • W przypadku chorych z aktywnym nowotworem i potwierdzoną proksymalną ZŻG lub ZP zaleca się terapię z użyciem HDCz trwającą co najmniej 6 mies. Po tym czasie należy ocenić ryzyko i korzyści wynikające z kontynuacji terapii przeciwkrzepliwej. • W przypadku chorych z potwierdzoną proksymalną ZŻG lub ZP zaleca się leczenie z użyciem VKA w ciągu 24 godz. od diagnozy i kontynuowanie terapii przez 3 mies. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z kontynuacji leczenia VKA. • Terapię VKA trwającą powyżej 3 mies. zaleca się u pacjentów z samoistną ZP, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu ŻChZZ oraz wystąpienia krwawienia. • Należy rozważyć wydłużenie terapii VKA powyżej 3 mies. u pacjentów z samoistną proksymalną ZŻG jeżeli istnieje wysokie ryzyko nawrotu ŻChZZ i nie ma dodatkowego ryzyka wystąpienia krwawienia. • Zaleca się rozważanie podania leków trombolitycznych za pomocą cewnika bezpośrednio do żyły u chorych z objawową zakrzepicą żył udowych lub biodrowych, którzy mają: ○ objawy trwające krócej niż 14 dni, ○ dobry stan funkcjonalny, ○ przewidywalną długość życia ≥1 rok, ○ małe ryzyko krwawienia. • U chorych z niestabilną hemodynamicznie ZP zaleca się rozważyć stosowanie układowej terapii trombolityczne. • Nie zaleca się stosowania farmakologicznej układowej terapii trombolityczne u chorych ze stabilną hemodynamicznie ZP (z dysfunkcją lub bez dysfunkcji prawej komory serca).
AHA 2011	<u>Zakrzepica żył głębokich</u> *Leczenie początkowe* • W przypadku braku podejrzeń lub potwierdzonej małopłytkowości indukowanej heparyną, chorzy z ZŻG powinni otrzymać terapię przeciwkrzepliwą z użyciem HNF (i.v.) [I klasa rekomendacji; stopień rekomendacji A], HNF (*s.c.*) [I klasa rekomendacji; stopień rekomendacji B], HDCz [I klasa rekomendacji; stopień rekomendacji A], fondaparynuks [I klasa rekomendacji; stopień rekomendacji A]. • U chorych z ZŻG z podejrzeniem lub potwierdzeniem małopłytkowości indukowanej heparyną zalecane jest bezpośrednie zastosowanie inhibitora trombiny [I klasa rekomendacji; stopień rekomendacji B]. *Leczenie długoterminowe* • U dorosłych chorych z ZŻG, którzy w ramach pierwszej linii długoterminowego leczenia przeciwkrzepliwego otrzymali warfarynę stosowaną doustnie, zaleca się równoległe podawanie leków stosowanych w terapii początkowej przez co najmniej 5 dni do momentu uzyskania wskaźnika INR ≥2,0 przez co najmniej 24 godz., a następnie do utrzymania INR w zakresie 2,0-3,0 [I klasa rekomendacji; stopień rekomendacji A].

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	• U chorych z pierwszym epizodem ZŻG związanym z głównym, odwracalnym czynnikiem ryzyka zaleca się przerwanie terapii przeciwkrzepliwej po 3 miesiącach [I klasa rekomendacji; stopień rekomendacji A]. • U chorych z nawrotem lub samoistną ZŻG zaleca się stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego przez co najmniej 6 miesięcy oraz przeprowadzenie bilansu korzyści i ryzyka wynikających z kontynuacji terapii przeciwkrzepliwej [I klasa rekomendacji; stopień rekomendacji A]. • U chorych z nowotworem i ZŻG zaleca się stosowanie HDCz w monoterapii przez co najmniej 3 do 6 miesięcy lub do czasu, w którym nowotwór nadal występuje lub poddawany jest leczeniu (np. chemioterapia) [I klasa rekomendacji; stopień rekomendacji A]. • U dzieci z ZŻG stosowanie HDCz w monoterapii może być zasadne [I klasa rekomendacji; stopień rekomendacji C]. <u>Zatorowość płucna</u> *Leczenie początkowe* • U pacjentów z potwierdzoną ZP i brakiem przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego zalecane jest rozpoczęcie terapii przeciwkrzepliwej z użyciem HDCz (s.c.), HNF (s.c. lub i.v.) lub fondaparynuksu (s.c.) [I klasa rekomendacji; stopień rekomendacji A]. • U pacjentów z umiarkowanym/dużym prawdopodobieństwem ZP oraz brakiem przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego, w trakcie czekania na wyniki badań diagnostycznych, zalecane jest rozpoczęcie terapii przeciwkrzepliwej [I klasa rekomendacji; stopień rekomendacji C].

3 Interwencja – Lixiana® (edoksaban)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące edoksabanu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Lixiana® [ChPL Lixiana®].

Tab. 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa międzynarodowa (INN)	edoxaban
Opatentowane nazwy handlowe	Lixiana®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Inne leki przeciwzakrzepowe (kod ATC jeszcze nie został przydzielony[2])
Postać	tabletki powlekane
Skład jakościowy i ilościowy	15 mg, 30 mg, 60 mg edoksabanu (w postaci tosylanu)
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczpospolitej	EU/1/15/993/001-028
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Daiichi Sankyo Europe GmbH Zielstattstrasse 48 81379 Munich Niemcy

3.1 Mechanizm działania

Edoksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim i odwracalnym inhibitorem czynnika Xa, proteazy serynowej umiejscowionej na końcu wspólnego szlaku kaskady krzepnięcia. Edoksaban hamuje aktywność wolnego czynnika Xa oraz protrombinazy. Hamowanie aktywności czynnika Xa w kaskadzie krzepnięcia zmniejsza ilość powstającej trombiny, wydłuża czas krzepnięcia oraz zmniejsza ryzyko powstawania zakrzepów.

3.2 Zarejestrowane wskazania

Dawka 15 mg, 30 mg i 60 mg

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

[2] Wstępny kod ATC wg WHOCC dla edoksabanu to B01AF03 [WHOCC edoxaban].

3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę po wstępnym leczeniu lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez co najmniej 5 dni. Podczas wstępnego leczenia lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo nie należy jednocześnie stosować edoksabanu. Należy indywidualnie dostosować okres leczenia zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (ŻChZZ) oraz zapobiegania nawrotowej ŻChZZ po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia. Krótkie cykle leczenia (przynajmniej 3 miesiące) należy stosować w przypadku tymczasowych czynników ryzyka (np. przebyty niedawno zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższe cykle leczenia należy stosować w przypadku trwałych czynników ryzyka lub idiopatycznej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

W przypadku niezastawkowego migotania przedsionków oraz ŻChZZ, zalecana dawka to 30 mg edoksabanu raz na dobę u pacjentów z jednym lub więcej spośród następujących czynników klinicznych:

- umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 15-50 ml/min),
- mała masa ciała ≤60 kg,
- jednoczesne stosowanie następujących inhibitorów glikoproteiny P (P-gp): cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna lub ketokonazol.

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Lixiana®, powinien ją jak najszybciej przyjąć, a następnego dnia kontynuować przyjmowanie raz na dobę, zgodnie z zaleceniami. Pacjent nie powinien przyjmować podwójnej przepisanej dawki tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

3.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania preparatu Lixiana® obejmują:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Istotne klinicznie czynne krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia.
- Nieprawidłowości i stany stanowiące znaczące ryzyko wystąpienia poważnych krwawień. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg neurochirurgiczny, kręgosłupa lub okulistyczny, ostatnio przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, żylno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych.
- Niekontrolowane, ciężkie nadciśnienie tętnicze.

- Jednoczesne leczenie innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyną niefrakcjonowaną, heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, dabigatranu eteksylan, rywaroksaban, apiksaban, itp.) z wyjątkiem szczególnego przypadku zmiany z leczenia przeciwzakrzepowego środkami doustnymi lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic.
- Ciąża i karmienie piersią.

3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwotoku

Edoksaban zwiększa ryzyko krwawienia i może powodować ciężkie, potencjalnie śmiertelne krwawienie. Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia zaleca się ostrożne stosowanie produktu Lixiana®. Należy przerwać stosowanie produktu Lixiana® jeśli wystąpi ciężki krwotok.

W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia edoksabanem w porównaniu z leczeniem antagonistami witaminy K częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego) i niedokrwistość. Dlatego, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne.

U pacjentów z wymienionych poniżej podgrup istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować tych pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości. W każdym przypadku wystąpienia niewyjaśnionego spadku stężenia hemoglobiny lub ciśnienia krwi należy szukać miejsca krwawienia.

Nie jest możliwe wiarygodne monitorowanie działania przeciwzakrzepowego edoksabanu za pomocą standardowych testów laboratoryjnych.

Nie jest dostępny działający specyficznie środek odwracający działanie przeciwzakrzepowe edoksabanu.

Hemodializa nie wpływa w istotny sposób na klirens edoksabanu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Lixiana® oraz kwasu acetylosalicylowego u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na potencjalnie wyższe ryzyko krwawień.

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny >50-80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny <30ml/min, pacjent nie poddawany dializie) zaburzeniami czynności nerek była większa o odpowiednio 32%, 74% oraz 72%, w porównaniu do pacjentów z normalną czynnością nerek.

Nie zaleca się stosowania produktu Lixiana® u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek lub pacjentów dializowanych

Czynność nerek u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków

W porównaniu do pacjentów dobrze kontrolowanych za pomocą warfaryny, w grupie pacjentów otrzymujących edoksaban obserwowano tendencję do zmniejszania się skuteczności wraz ze wzrostem klirensu kreatyniny. Dlatego edoksaban może być stosowany u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensem kreatyniny wyłącznie po starannej ocenie indywidualnego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawienia.

Ocena czynności nerek: należy monitorować klirens kreatyniny u wszystkich pacjentów na początku leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu Lixiana® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lixiana® u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych (AlAT/AspAT >2x GGN lub bilirubiną całkowitą ≥1,5x GGN byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lixiana® w tej grupie pacjentów. Przed rozpoczęciem produktu Lixiana® należy przeprowadzić badania oceniające czynność wątroby. Zaleca się okresowe kontrolowanie czynności wątroby u pacjentów stosujących produkt Lixiana® przez okres dłuższy niż 1 rok.

Przerwanie stosowania przed zabiegiem chirurgicznym i innymi zabiegami

Jeśli leczenie przeciwzakrzepowe musi być przerwane w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia związanego z zabiegiem chirurgicznym lub innymi zabiegami, należy jak najszybciej przerwać stosowanie produktu Lixiana®. Wskazane jest, aby był to okres przynajmniej 24 godzin przed zabiegiem.

Podczas podejmowania decyzji o opóźnieniu zabiegu do momentu upływu 24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu Lixiana® należy ocenić zwiększone ryzyko krwawienia wobec konieczności pilnego przeprowadzenia zabiegu. Należy wznowić stosowanie produktu Lixiana® po zakończeniu zabiegu chirurgicznego lub innego zabiegu po uzyska-

niu odpowiedniej hemostazy, mając na uwadze, że rozpoczęcie działania przeciwzakrzepowego edoksabanu następuje po 1-2 godzinach. Jeśli doustne produkty lecznicze nie mogą być podane w trakcie lub po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, należy rozważyć pozajelitowe podanie leku przeciwzakrzepowego, a następnie zmianę leczenia na produkt Lixiana® podawany doustnie raz na dobę.

Leki przeciwzakrzepowe, przeciwpłytkowe i trombolityczne

Jednoczesne stosowanie leków wpływających na hemostazę może zwiększyć ryzyko krwawienia. Dotyczy to kwasu acetylosalicylowego, inhibitorów receptora płytkowego P2Y12, innych leków przeciwzakrzepowych, leczenia fibrynolitycznego oraz stosowanych długotrwale niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Sztuczne zastawki serca oraz umiarkowane do ciężkiego zwężenie zastawki mitralnej

Edoksaban nie był badany u pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca, u pacjentów w okresie 3 miesięcy od wszczepienia biologicznej zastawki serca, z migotaniem przedsionków lub bez migotania oraz u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zwężeniem zastawki mitralnej. Dlatego nie zaleca się stosowania edoksabanu u tych pacjentów.

Niestabilni hemodynamicznie pacjenci z zatorowością płucną oraz pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Produkt Lixiana® nie jest zalecany jako leczenie alternatywne dla heparyny 38ixiana38cjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są niestabilni hemodynamicznie lub u których ma zostać przeprowadzone leczenie trombolityczne lub embolektomia płucna, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności edoksabanu w tych przypadkach klinicznych.

Pacjenci z czynnym nowotworem

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu w leczeniu lub zapobieganiu ŻChZZ u pacjentów z czynnym nowotworem.

Laboratoryjne wskaźniki krzepnięcia

Pomimo że leczenie edoksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania, działanie przeciwzakrzepowe może być ocenione za pomocą skalibrowanego, ilościowego testu anty-Xa, co może ułatwić decyzję kliniczną w określonych sytuacjach np. przedawkowania, czy ratującego życie zabiegu chirurgicznego.

Edoksaban w wyniku hamowania czynnika Xa wydłuża czas krzepnięcia w standardowych testach, takich jak czas protrombinowy, INR oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były jednak małe i wykazywały wysoką zmienność, a przez to nie mogą być stosowane do monitorowania działania przeciwzakrzepowego edoksabanu.

3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo edoksabanu oceniono w dwóch badaniach 3 fazy obejmujących 21 105 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48) oraz 8292 pacjentów z ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna) (badanie Hokusai-VTE).

Średni okres ekspozycji na edoksaban w dawce 60 mg (oraz 30 mg po zmniejszeniu dawki) wynosił 2,5 roku u 7012 pacjentów w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 oraz 251 dni u 4118 pacjentów w badaniu Hokusai-VTE. Działania niepożądane wystąpiły u 2256 pacjentów (32,2%) przyjmujących edoksaban w dawce 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 oraz u 1249 pacjentów (30,3%) w badaniu Hokusai-VTE.

W obydwu badaniach, stosując zatwierdzone określenia, najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z krwawieniem podczas stosowania edoksabanu w dawce 60 mg były krwawienie do tkanek miękkich w obrębie skóry (do 5,9%) oraz krwawienie z nosa (do 4,7%), podczas gdy krwawienie z pochwy (9,0%) było najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z krwawieniem wyłącznie w badaniu Hokusai-VTE.

Krwawienie może wystąpić w dowolnym miejscu. Krwawienie może być ciężkie a nawet prowadzić do śmierci.

Innymi, często występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem edoksabanu były niedokrwistość, wysypka oraz nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej (Tab. 7) przedstawiono listę działań niepożądanych w dwóch głównych badaniach 3 fazy w grupie pacjentów z ŻChZZ (badanie Hokusai-VTE) oraz z migotaniem przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48), zestawione dla obydwu wskazań.

Działania niepożądane zostały podzielone zgodnie z Klasyfikacją Układów i Narządów oraz częstością występowania, z użyciem poniższej konwencji: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 7. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia edoksabanem (Lixiana®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość	Niezbyt często
	reakcja anafilaktyczna; obrzęk alergiczny	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często
	krwotok podpajęczynówkowy	Rzadko
Zaburzenia oka	krwotok spojówkowy/twardówkowy; krwotok wewnątrzgałkowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	krwotok do worka osierdziowego	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	inne krwotoki	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Często
	krwioplucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	krwotok w dolnym odcinku przewodu pokarmowego; krwotok w górnym odcinku przewodu pokarmowego; krwotok w jamie ustnej/gardle; nudności	Często
	krwotok pozaotrzewnowy	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	Często
	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej; zwiększenie aktywności aminotransferaz; zwiększenie aktywności aminotransferazy asparginowej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	krwotok do tkanek miękkich w obrębie skóry; wysypka; świąd	Często
	pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	krwawienie domięśniowe (bez zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych); krwotok wewnątrzstawowy	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	krwiomocz makroskopowy/ krwawienie z cewki moczowej	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	krwotok z pochwy*	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	krwotok w miejscu wkłucia	Często
Badania diagnostyczne	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	krwotok w miejscu zabiegu chirurgicznego	Niezbyt często
	krwotok podtwardówkowy; krwotok związany z przeprowadzanym zabiegiem	Rzadko

* Częstość występowania została obliczona w grupie kobiet biorących udział w badaniach klinicznych. Krwawienie z pochwy zgłaszano często u kobiet w wieku poniżej 50 lat. To działanie niepożądane występowało niezbyt często u kobiet w wieku powyżej 50 lat.

3.7 Przedawkowanie

Przedawkowanie edoksabanu może prowadzić do krwotoku. Doświadczenie w zakresie przypadków przedawkowania jest bardzo ograniczone.

Nie ma specyficznego antidotum, które znosiłoby farmakodynamiczne działanie edoksabanu.

W przypadku przedawkowania edoksabanu można rozważyć wczesne podanie węgla aktywowanego w celu zmniejszenia wchłaniania. To zalecenie opiera się na standardowych schematach postępowania w przedawkowaniu leków oraz danych dotyczących podobnych związków. Program badań klinicznych edoksabanu nie obejmował badania wpływu podania węgla aktywowanego na zmniejszenie wchłaniania edoksabanu.

Postępowanie w przypadku krwawienia

W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego edoksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki edoksabanu lub należy przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania edoksabanu wynosi około 10 do 14 godzin. Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.

W przypadku zagrażających życiu krwawień, których opanowanie nie jest możliwe za pomocą środków, takich jak przetoczenie krwi lub hemostaza, podanie koncentratu 4 czynników zespołu protrombiny (PCC) w dawce 50 j.m./kg pozwala na zniesienie działania produktu Lixiana w ciągu 30 minut od zakończenia infuzji.

Można również rozważyć podanie rekombinowanego czynnika VIIa (r-FVIIa). Jednakże, doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów u pacjentów przyjmujących edoksaban jest ograniczone.

W przypadku wystąpienia poważnych krwawień należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi.

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwzakrzepowe działanie edoksabanu.

Nie ma doświadczenia ze środkami hamującymi fibrynolizę (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy) u pacjentów przyjmujących edoksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leków przeciwkrwotocznych o działaniu ogólnym (desmopresyna, aprotynina) u pacjentów przyjmujących edoksaban. Ze względu na duży stopień wiązania z białkami osocza krwi, edoksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

4 Komparatory

W niniejszym rozdziale dokonano wyboru komparatorów dla edoksabanu na potrzeby pozostałych części raportu HTA oraz przedstawiono charakterystykę tych wybranych komparatorów.

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanych technologii – inną technologią opcjonalną [Rozporządzenie MZ].

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [AOTMiT 2009]: „*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."

Wytyczne praktyki klinicznej (por. rozdz. 2.7) wskazują następujące leki w leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej:

- antagonisty witaminy K,
- heparyny drobnocząsteczkowe,
- heparyny niefrakcjonowane,
- fondaparynuks,
- rywaroksaban,
- dabigatran,
- apiksaban,
- edoksaban.

Ponieważ celem raportu HTA jest ocena zasadności refundowania edoksabanu, przyjęto, że właściwe jest porównywanie go jedynie z refundowanymi lekami, aby ocenić różne możliwości wydatkowania pieniędzy płatnika publicznego. Wobec powyższego pominięto fondaparynuks oraz apiksaban jako potencjalne komparatory, gdyż nie są refundowane w przedmiotowym wskazaniu w Polsce (fondaparynuks nie jest w ogóle refundowany). Pozostałe spośród ww. leków są obecnie refundowane.

Od 1 maja 2016 r. zmieniono wskazania refundacyjne dla rywaroksabanu. Obecnie lek ten refundowany jest wyłącznie w leczeniu ZŻG oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP po ostrej ZŻG u osób powyżej 18. roku życia (por. Tab. 8). Tym samym nie jest refundowany w leczeniu ZP i w tej subpopulacji pacjentów nie jest komparatorem dla edoksabanu.

Tab. 8. Wskazania refundacyjne dla rywaroksabanu.

Obwieszczenie MZ	Wskazanie refundacyjne dla rywaroksabanu
Lipiec 2016	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia
Maj 2016	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia
Marzec 2016	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych

Zgodnie z podstawowymi rekomendacjami wytycznych AOTMiT, przy doborze komparatorów kierowano się dalej przewidywaniami, która obecnie refundowana technologia może zostać zastąpiona edoksabanem, w przypadku objęcia go refundacją. Przyjęto przy tym dwa założenia. Po pierwsze, pacjenci leczeni na ZŻG i ZP stanowią niejednorodną grupę: niektórzy są w pierwszym okresie leczenia – jeszcze w warunkach szpitalnych, inni stosują leczenie już w domu. W zależności od tego, lekarz może rozważać leki o różnych sposobach podania – we wlewie dożylnym, podskórnie, doustnie. Założono, że lekarz wybierając lek, będzie się w pierwszej kolejności kierował sposobem podania, a dopiero w następnej kolejności wybierze konkretną substancję. Po drugie, założono, że lekarze ustalając sposób leczenia będą najczęściej postępować wg najnowszych, uwzględniających nowo dostępne leki, wytycznych, tj. ACCP 2016.

Heparyna oraz jej drobnocząsteczkowe pochodne stosowane są, gdy należy szybko uzyskać efekt przeciwkrzepliwy – ich działanie zaczyna się od razu po wstrzyknięciu dożylnym. Heparyna niefrakcjonowana podawana w ciągłym wlewie dożylnym stosowana jest niemal wyłącznie w warunkach szpitalnych, aby umożliwić monitorowanie oraz częste korygowanie dawki (podanie podskórne charakteryzuje się mniejszą biodostępnością i większymi trudnościami w dobraniu właściwej dawki, w związku z czym jest rzadziej praktykowane). Ponieważ wnioskowane jest stosowanie edoksabanu w leczeniu i zapobieganiu nawrotom ZŻG i ZP, a zatem w ramach terapii długoterminowej, już po wypisaniu ze szpitala, heparyna niefrakcjonowana nie została uznana za komparator. Heparyny drobnocząsteczkowe podawane są podskórnie, bez konieczności monitorowania laboratoryjnego – mogą być zatem stosowane w domu. HDCz (i HNF) stosuje się jednak zwykle przez krótki czas, gdy celem leczenia jest szybkie osiągnięcie efektu antykoagulacyjnego. W przypadku, gdy niezbędne jest długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe, stosowanie HNF lub HDCz zastępowane jest zwykle terapią z użyciem doustnego antykoagulantu [Hirsh 2001]. Dlatego uznano, że u pacjentów obecnie stosujących HDCz lub HNF lekarze

nie rozważaliby stosowania edoksabanu, zatem HDCz i HNF nie zostały uznane jako komparatory w ramach raportu HTA.

Zgodnie z wytycznymi ACCP 2016, u chorych z ZŻG kończyn dolnych lub ZP i bez nowotworu jako długoterminową (pierwsze 3 mies.) terapię przeciwkrzepliwą sugeruje się raczej stosowanie jakiegoś NOAC (dabigatranu, rywaroksabanu, apiksabanu lub edoksabanu) niż terapię z użyciem VKA [stopień rekomendacji 2B]. Z kolei u chorych z ZŻG kończyn dolnych lub ZP i bez nowotworu, którzy nie są leczeni z użyciem dabigatranu, rywaroksabanu, apiksabanu lub edoksabanu, zaleca się raczej stosowanie terapii z użyciem VKA niż HDCz [stopień rekomendacji 2C]. Ponadto, u chorych z ZŻG kończyn dolnych lub ZP, którzy otrzymują długoterminową terapię, sugeruje się brak konieczności zmiany terapii przeciwkrzepliwej po pierwszych 3 mies. [stopień rekomendacji 2C]. Na tej podstawie założono, że we wnioskowanym wskazaniu dominuje następująca kolejność stosowania leków: NOAC → VKA → HDCz. Potwierdza to wykluczenie HDCz jako komparatora w ramach raportu HTA, a dodatkowo sugeruje, że jako podstawowy komparator powinny być uznane inne NOAC.

Z powyższych względów ostatecznie założono, że podstawowymi komparatorami w ramach rozważanego problemu decyzyjnego są:

- dabigatran (Pradaxa®, w grupie limitowej „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych") – w leczeniu i profilaktyce ZŻG i ZP;
- rywaroksaban (Xarelto®, w grupie limitowej „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych") – w leczeniu ZŻG oraz profilaktyce ZŻG i ZP.

Wstępne wyniki przeglądu systematycznego wskazują na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących edoksaban vs dabigatran lub rywaroksaban i konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez VKA. Z tego względu jako dodatkowy komparator w raporcie HTA uwzględniono także VKA. Dodatkowo cena VKA jest niższa niż obecnie refundowanych NOAC, wnioski o refundację innych NOAC rozpatrywane przez AOTMiT zawierały porównanie vs VKA, zaś wnioski o refundację edoksabanu rozpatrywane w innych krajach przez agencje HTA (NICE, SMC, IQWIG) także obejmowały porównanie vs VKA.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ], obecnie refundowane są w grupie limitowej „21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K" następujące VKA:

- Acenocumarol WZF® (substancja czynna acenokumarol),
- Warfin® (substancja czynna warfaryna).

Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012 nie wyróżniają acenokumarolu lub warfaryny jako preferowanego antagonisty witaminy K.

W wytycznych wskazano, że acenokumarol i warfaryna mają podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, a dostępne dane wskazują, że skuteczność obu leków w zapobieganiu incydentom zakrzepowym jest taka sama. Założono zatem, że oba te leki można traktować jako równorzędne i przy budowie strategii porównań pośrednich będą traktowane jako jeden komparator – *antagonisty witaminy K*.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono podstawowe informacje dotyczące wybranych komparatorów:

- dabigatranu,
- rywaroksabanu,
- VKA (dodatkowego komparatora).

4.2 Acenocumarol WZF® (acenokumarol)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące acenokumarolu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Acenocumarol WZF® [ChPL Acenocumarol WZF®].

Tab. 9. Charakterystyka produktu leczniczego Acenocumarol WZF®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	acenokumarol
Opatentowane nazwy handlowe	Acenocumarol WZF®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	antagonisty witaminy K (kod ATC: B01AA07)
Postać	tabletka
Skład jakościowy i ilościowy	4 mg acenokumarolu
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 maja 1989 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 listopada 2013
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczpospolitej	R/0557
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa

4.2.1 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. Zasadnicze znaczenie w leczeniu acenokumarolem ma tylko zaburzenie powstawania czynników krzepnięcia.

Pełna skuteczność działania produktu występuje po 3-5 dniach leczenia, gdyż przez pewien czas krążą jeszcze w osoczu wcześniej wytworzone aktywne czynniki zespołu protrombiny.

4.2.2 Zarejestrowane wskazania

Dawka 4 mg

Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczenie.

4.2.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Zasady ogólne

Wrażliwość na działanie leków przeciwzakrzepowych jest różna u poszczególnych pacjentów i może się także zmieniać w trakcie leczenia. Z tego powodu jest konieczne regularne przeprowadzanie oznaczeń czasu protrombinowego PT/INR (znormalizowany współczynnik międzynarodowy) i na ich podstawie ustalanie odpowiedniego dawkowania. W przypadkach gdy nie jest to możliwe, nie wolno stosować produktu Acenocumarol WZF®. Lek powinien być podawany raz na dobę i przyjmowany zawsze o tej samej porze dnia.

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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zaleca się włączanie 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 dawki.

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 l 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. 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 47ixikich 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.

4.2.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania preparatu Acenocumarol WZF® obejmują:

- Nadwrażliwość na acenokumarol, związki o podobnej budowie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciąża.
- Stosowanie u osób, z którymi ograniczona jest możliwość kontaktu (np. pozbawieni opieki i nadzoru pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z chorobą alkoholową, osoby z zaburzeniami psychicznymi).
- Przypadki, w których ryzyko wystąpienia krwotoku jest większe od przewidywanej korzyści po zastosowaniu produktu leczniczego:
    - skazy krwotoczne i dyskrazja;

- na krótko przed zabiegiem lub po zabiegu chirurgicznym ośrodkowego układu nerwowego, a także operacji oczu i rozległych zabiegach chirurgicznych;
- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwotoki z przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego lub oddechowego, a także krwotoki mózgowe, ostre zapalenie osierdzia i wysięk osierdziowy, zapalenie wsierdzia wywołane przez czynniki zakaźne;
- ciężkie nadciśnienie tętnicze, ciężka niewydolność wątroby lub nerek;
- zwiększona aktywność fibrynolityczna, która zdarza się po operacjach płuc, gruczołu krokowego, macicy itp.

4.2.5 Działania niepożądane

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W tabeli poniżej (Tab. 10) przedstawiono działania niepożądane pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000).

Tab. 10. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia acenokumarolem (Acenocumarol WZF®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	krwotok	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne (pokrzywka, wysypka)	Radko
Zaburzenia naczyniowe	zapalenie naczyń	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	utrata apetytu, nudności, wymioty	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	uszkodzenie wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	Rzadko
	krwotoczna martwica skóry (zazwyczaj skojarzona z wrodzonym niedoborem białka C lub jego kofaktora białka S)	Bardzo rzadko

4.3 Warfin® (warfaryna)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące warfaryny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Warfin® [ChPL Warfin®].

Tab. 11. Charakterystyka produktu leczniczego Warfin®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	warfaryna
Opatentowane nazwy handlowe	Warfin®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki przeciwzakrzepowe, Antagonisty witaminy K (kod ATC: B01AA03)
Postać	tabletka
Skład jakościowy i ilościowy	3 mg, 5 mg warfaryny sodowej
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 października 2006 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 marca 2009
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczpospolitej	Warfin 3 mg: 12463 Warfin 5 mg: 12464
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo Finlandia

4.3.1 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

4.3.2 Zarejestrowane wskazania

Dawka 3 mg i 5 mg

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.

4.3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Docelowy zakres wartości INR (znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny) 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 (Tab. 12), 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.

Tab. 12. Podawanie produktu leczniczego Warfin®.

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 3,0 do 3,9 4,0 do 4,5 >4,5	10 7,5 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	Tygodniowa dawka warfaryny 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.

* Dla substancji działających jako induktory działanie może utrzymywać się przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia.

4.3.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania preparatu Warfin® obejmują:

- Pierwszy trymestr i ostatnie cztery tygodnie ciąży.
- Tendencja do krwawień (choroba von Willebranda, hemofilie, małopłytkowość, zaburzenia czynności płytek).
- Ciężka niewydolność wątroby oraz marskość wątroby.
- Nieleczone lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Ostatnio przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe. Stany predysponujące do krwawień wewnątrzczaszkowych takie, jak tętniaki tętnic mózgowych.
- Tendencja do częstych upadków spowodowanych stanem neurologicznym lub inną zmianą zdrowotną.
- Zabiegi chirurgiczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub oka.
- Stany predysponujące do krwawień z przewodu pokarmowego lub dróg moczowych, np. powikłania związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego, zapalenie uchyłka lub choroby nowotworowe w wywiadzie.
- Infekcyjne zapalenie wsierdzia lub wysięk osierdziowy.
- Otępienie, psychozy, alkoholizm oraz inne stany, w których przestrzeganie zaleceń przez pacjenta może nie być satysfakcjonujące oraz gdy leczenie przeciwzakrzepowe nie może być bezpieczne podawane.
- Nadwrażliwość na warfarynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Równoczesne stosowanie dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

4.3.5 Działania niepożądane

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W tabeli poniżej (Tab. 13) przedstawiono działania niepożądane pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 13. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia warfaryną (Warfin®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia naczyniowe	krwawienie	Często
	martwica kumarynowa naskórka, zespół purpurowego palucha	Rzadko
	zapalenie naczyń	Bardzo rzadko
Zaburzenia oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zwapnienia tchawiczne	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, cholestatyczne zapalenie wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	przemijające łysienie, wysypka	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego, mężczyźni	priapizm	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje alergiczne (objawiające się zwykle wysypką)	Bardzo rzadko
Badania laboratoryjne	zatorowość cholesterolowa	Bardzo rzadko

4.4 Pradaxa® (dabigatran)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dabigatranu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Pradaxa® [ChPL Pradaxa®].

Tab. 14. Charakterystyka produktu leczniczego Pradaxa®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	dabigatran
Opatentowane nazwy handlowe	Pradaxa®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	antytrombiotyk, bezpośredni inhibitor trombiny (kod ATC: B01AE07)
Postać	kapsułka, twarda
Skład jakościowy i ilościowy	75 mg, 110 mg, 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu)
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 sierpnia 2011 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 stycznia 2013
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczpospolitej	EU/1/08/442/001-019
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Niemcy

4.4.1 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.

4.4.2 Zarejestrowane wskazania

Dawka 75 mg

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

Dawka 110 mg

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, z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny; wiek ≥75 lat; niewydolność serca ≥II kl. (wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.

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

Dawka 150 mg

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny; wiek ≥75 lat; niewydolność serca ≥II kl. (wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.

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

4.4.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

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 ZŻG lub ZP.

W prewencji ZŻG/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.

4.4.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania preparatu Pradaxa® obejmują:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL <30 mL/min).
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym czynnego lub w przeszłości owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawne krwawienie śródczaszkowe, stwierdzone

lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylne, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.

- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowana heparyna, heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodne heparyny (fondaparynuks itp.) doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności związanych z zamianą terapii przeciwzakrzepowej lub kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych.
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie.
- Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i dronedaronem.
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego.

4.4.5 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W 6 badaniach kontrolowanych, z zastosowaniem czynnego leczenia w grupie kontrolnej, dotyczących zapobiegania ŻChZZ łącznie 10 795 pacjentów zostało poddanych leczeniu co najmniej jedną dawką badanego produktu leczniczego. Z tej grupy 6684 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Pradaxa® w dawce 150 mg lub 220 mg na dobę.

W kluczowym badaniu oceniającym prewencję udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków ogółem 12042 pacjentów było leczonych eteksylanem dabigatranu. Spośród tych pacjentów 6059 było leczonych dawką eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę, zaś 5983 otrzymywało dawki 110 mg dwa razy na dobę.

W dwóch kontrolowanych czynnym leczeniem badaniach klinicznych dotyczących terapii ZŻG/ZP, tj. RE-COVER i RE-COVER II, analizą bezpieczeństwa eteksylanu dabigatranu objęto w sumie 2553 pacjentów. Wszystkim pacjentom podawano eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Działania niepożądane obu leków, tj. eteksylanu dabigatranu i warfaryny, liczono od chwili podania pierwszej dawki eteksylanu dabigatranu lub warfaryny, po zakończeniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia obejmujący wyłącznie terapię doustną). Uwzględnione zostały wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia dabigatranem. Uwzględniono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie leczenia równoczesnego między terapią warfaryną i leczeniem pozajelitowym.

W kontrolowanym czynnym leczeniem badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ZŻG/ZP i w kontrolowanym placebo badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji żylnej choroby

zakrzepowo-zatorowej leczono w sumie 2114 pacjentów. Wszyscy pacjenci przyjmowali eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę.

Ogółem działania niepożądane występowały u 9% pacjentów leczonych po planowym zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego (leczenie krótkotrwałe przez okres do 42 dni), 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w prewencji udarów i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do trzech lat), 14% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZŻG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach prewencji ZŻG/ZP.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były krwawienia, występujące ogółem u około 14% pacjentów w krótkotrwałym leczeniu po planowym zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego, u 16,6% pacjentów z migotaniem przedsionków długotrwale leczonych w prewencji udarów i zatorowości systemowej, oraz u 14,4% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZŻG/ZP. W badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ZŻG/ZP oraz w badaniu RESONATE dotyczącym prewencji ZŻG/ZP krwawienie wystąpiło u odpowiednio 19,4% i 10,5% pacjentów.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji – może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej (Tab. 15) przedstawiono działania zidentyfikowane podczas badań w leczeniu ZŻG/ZP i programie prewencji ZŻG/ZP według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 15. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia dabigatranem (Pradaxa®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	Niezbyt często
	małopłytkowość	Rzadko
	spadek stężenia hemoglobiny; spadek hematokrytu	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość na lek; wysypka; świąd	Niezbyt często
	reakcja anafilaktyczna; obrzęk naczynioruchowy; pokrzywka	Rzadko
	skurcz oskrzeli	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	krwotok wewnątrzczaszkowy	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	krwiak, krwotok	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Często
	krwioplucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	krwotok do przewodu pokarmowego; niestrawność; krwotok z odbytnicy	Często
	ból brzucha; biegunka; nudności; krwotok z żylaków odbytu; wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku; zapalenie żołądka i przełyku; refluks żołądkowo-przełykowy; wymioty	Niezbyt często
	dysfagia	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowa czynność wątroby / nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby; wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej; wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej; wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często
	hiperbilirubinemia	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	krwotok do skóry	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	krwiak wewnątrzstawowy	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwiomocz	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	krwotok w miejscu wstrzyknięcia; krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	krwotok urazowy	Niezbyt często
	krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko

4.5 Xarelto® (rywaroksaban)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rywaroksabanu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Xarelto® [ChPL Xarelto®].

Tab. 16. Charakterystyka produktu leczniczego Xarelto®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	rivaroxaban
Opatentowane nazwy handlowe	Xarelto®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (kod ATC: B01AF01)
Postać	tabletki powlekane
Skład jakościowy i ilościowy	2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg rywaroksabanu
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2013
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczpospolitej	EU/1/08/472/001-037
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Niemcy

4.5.1 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.

4.5.2 Zarejestrowane wskazania

Dawka 2,5 mg rywaroksabanu

Produkt Xarelto®, podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym z podwyższonymi biomarkerami sercowymi.

Dawka 10 mg rywaroksabanu

Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.

Dawka 15 mg i 20 mg rywaroksabanu

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 niedokrwienny w wywiadzie.

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

4.5.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Zalecana dawka do 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.

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 idiopatycznej ZŻG lub ZP.

W przypadku pominięcia dawki podczas fazy leczenia ze schematem 15 mg dwa razy na dobę (dzień 1-21) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Xarelto® w celu zapewnienia przyjęcia 30 mg produktu Xarelto® na dobę. W takim przypadku możliwe jest jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek 15 mg. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne zalecone przyjmowanie 15 mg dwa razy na dobę.

W przypadku pominięcia dawki podczas fazy leczenia ze schematem jeden raz na dobę (dzień 22 i następne) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Xarelto® i następnego dnia kontynuować zalecane przyjmowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4.5.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania preparatu Xarelto® obejmują:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.
- Nieprawidłowości i stany stanowiące znaczące ryzyko wystąpienia poważnych krwawień. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub okulistyczny, ostatnio przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, żylno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych.

- Jednoczesne leczenie z innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyną niefrakcjonowaną, heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, eteksylan dabigatranu u, apiksaban, itp.) z wyjątkiem szczególnego przypadku zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic.
- Choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym pacjenci z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh.
- Ciąża i karmienie piersią.

4.5.5 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w jedenastu badaniach III fazy z udziałem 32 625 pacjentów, którym podawano rywaroksabanu.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rywaroksaban były krwawienia. Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami (≥4%) były krwawienia z nosa (5,9%) i krwotok z przewodu pokarmowego (4,2%). Łącznie u około 67% pacjentów, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu, zgłaszano działania niepożądane związane z terapią. U około 22% pacjentów wystąpiły działania niepożądane uznawane za związane z leczeniem według oceny badaczy. U pacjentów leczonych 10 mg produktu Xarelto® po przebytej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego i u pacjentów poddanych leczeniu szpitalnemu krwawienia wystąpiły u około 6,8% i 12,6% pacjentów odpowiednio, a niedokrwistość wystąpiła u około 5,9% i 2,1% pacjentów odpowiednio. U pacjentów leczonych 15 mg produktu Xarelto® dwa razy na dobę, a następnie 20 mg raz na dobę w celu leczenia ZŻG lub 20 mg raz na dobę w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP krwawienia wystąpiły u około 27,8% pacjentów, a niedokrwistość wystąpiła u około 2,2% pacjentów. U pacjentów leczonych w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej krwawienia jakiegokolwiek rodzaju lub nasilenia były zgłaszane ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 28 na 100 pacjentolat, a niedokrwistość ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 2,5 na 100 pacjentolat. U pacjentów leczonych w celu profilaktyki zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz zawałów mięśnia sercowego po ostrym zespole wieńcowym (OZW) krwawienia jakiegokolwiek rodzaju lub nasilenia były zgłaszane ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 22 na 100 pacjentolat. Niedokrwistość była zgłaszana ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 1,4 na 100 pacjentolat.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Xarelto® przedstawiono w tabeli poniżej według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) i częstości występowania – por. Tab. 17. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 17. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia rywaroksabanem (Xarelto®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Często
	nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)*	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja alergiczna; alergiczne zapalenie skóry	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy; ból głowy	Często
	krwotok mózgowy i śródczaszkowy; omdlenie	Niezbyt często
Zaburzenia oka	krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)	Często
Zaburzenia serca	tachykardia	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie tętnicze; krwiak	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa, krwioplucie	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	krwawienie z dziąseł; krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy); bóle brzucha oraz żołądka i jelit; niestrawność; nudności; zaparcie*; biegunka; wymioty*	Często
	suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zaburzenie czynności wątroby	Niezbyt często
	żółtaczka	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego); wysypka; siniaczenie; krwotok skórny i podskórny	Często
	pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyny*	Często
	wylew krwi do stawu	Niezbyt często
	krwawienie domięśniowe	Rzadko
	zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe**); zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)*	Często
	niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka*; obrzęk obwodowy; ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Często
	złe samopoczucie (w tym niemoc)	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	obrzęk miejscowy*	Rzadko
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często
	zwiększenie stężenia bilirubiny; zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej*; zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)*; zwiększenie aktywności lipazy*; zwiększenie aktywności amylazy*; zwiększenie aktywności GGT*	Niezbyt często
	zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT)	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany); stłuczenie; wydzielina z rany*	Często
	tętniak rzekomy***	Rzadko

* obserwowane w profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego;
** obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku <55 lat;
*** obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej).

5 Oceniane punkty końcowe

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2009], *„w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej"*. W dniu 18.03.2016 r. przeprowadzono wstępny przegląd bazy danych PubMed (MEDLINE) z wykorzystaniem następującej strategii przeszukiwania: (edoxaban OR l63ixiana OR DU-176b) AND (Embolism AND Thrombosis), i z uwzględnieniem filtru ukierunkowanego na randomizowane badania kliniczne. Zidentyfikowano jedno badanie RCT dotyczące stosowania edoksabanu w leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej – badanie Hokusai-VTE [Hokusai-VTE 2013]. Na podstawie zidentyfikowanego badania wybrano następujące punkty końcowe:

- w zakresie analizy skuteczności:
  - pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ;
  - ZP zakończona zgonem;
  - zgon, bez wykluczenia ZP;
  - ZP niezakończona zgonem, z lub bez ZŻG;
  - ZŻG;
- w zakresie analizy bezpieczeństwa:
  - poważne krwawienie zakończone zgonem;
  - poważne krwawienie niezakończone zgonem;
  - dowolne krwawienie;
  - zdarzenia niepożądane występujące w trakcie stosowanego leczenia,
  - poważne zdarzenia niepożądane,
  - poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii;
  - zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2009], istotnym klinicznie punktem końcowym jest jakość życia, a zatem również ten punkt końcowy należy ocenić w miarę dostępności wyników pochodzących z badań klinicznych.

W ramach analizy klinicznej należy przeprowadzić ocenę skuteczności i bezpieczeństwa z uwzględnieniem co najmniej powyższych punktów końcowych.

6 Rekomendacje refundacyjne

Produkt leczniczy Lixiana® (edoksaban) nie był do tej pory przedmiotem obrad Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Przeprowadzono przeszukanie stron internetowych innych agencji oceny technologii medycznych, w tym zrzeszonych w INAHTA. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne – wszystkie pozytywne. Na stronie AWMSG odnaleziono również informację o spełnianiu przez edoksaban tzw. kryteriów wykluczenia AWMSG ze względu na prowadzenie oceny przez NICE [AWMSG Lixiana®]. AWMSG zwykle powstrzymuje się od przeprowadzenia oceny, jeżeli NICE zamierza oceniać ten sam lek w tym samym wskazaniu w ciągu 12 mies. od daty dopuszczenia do obrotu (ma to na celu uniknięcie powielania oceny) [AWMSG 2015]. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji dla edoksabanu przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 18).

Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla edoksabanu (Lixiana®), stan na 2016.03.18.

Instytucja, data	Rekomendacja	Komentarz
NICE sierpień 2015 [NICE 2015]	pozytywna	Edoksaban jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu i zapobieganiu nawracających epizodów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analizę przeprowadzono dla porównania edoksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem i warfaryną.
SMC 9 listopada 2015 [SMC 2015]	pozytywna	Edoksaban jest zalecany w leczeniu i zapobieganiu nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analizę przeprowadzono dla porównania edoksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem i warfaryną.
G-BA 21 stycznia 2016 [G-BA 2016]	pozytywna	Edoksaban refundowany jest we wskazaniu: • Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny. • Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych. Analizę przeprowadzono dla porównania edoksabanu z warfaryną.

7 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Edoksaban (Lixiana®) nie znajduje się w wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

8 Schemat PICO

W wyniku przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego ustalono następujący schemat PICO (Tab. 19).

Tab. 19. Kontekst kliniczny według schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli z żylną chorobą zatorowo-zakrzepową (zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną) lub ryzykiem nawrotu tej choroby
Rodzaj interwencji (I)	edoksaban (Lixiana®)
Komparator AL.	podstawowe: • dabigatran – leczenie i profilaktyka ZŻG i ZP • rywaroksaban – leczenie ZŻG oraz profilaktyka ZŻG i ZP dodatkowy: • antagonisty witaminy K (warfaryna, acenokumarol) – leczenie i profilaktyka ZŻG i ZP
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ; • ZP zakończona zgonem; • zgon, bez wykluczenia ZP; • ZP niezakończona zgonem, z lub bez ZŻG; • ZŻG; Ocena bezpieczeństwa: • poważne krwawienie zakończone zgonem; • poważne krwawienie niezakończone zgonem; • dowolne krwawienie; • zdarzenia niepożądane występujące w trakcie stosowanego leczenia, • poważne zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii; • zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii. Jakość życia

W ramach analizy klinicznej należy przeprowadzić przegląd systematyczny opierając się na powyższym schemacie PICO. Należy poszukiwać badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku braku takich badań konieczne będzie przeprowadzenie porównań pośrednich (poprzez wspólny komparator) – wstępne wyniki sugerują konieczność porównań poprzez VKA. Należy pamiętać, że porównania pośrednie obarczone są większym błędem niż badania bezpośrednie. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa należy przeprowadzić co najmniej dla punktów końcowych wskazanych w PICO.

Analizę ekonomiczną, zgodnie z wymogami formalnymi, należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Dobór techniki analitycznej dla przeprowadzenia analizy ekonomicznej należy wybrać zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2009] w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej. W ramach wstępnie przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano stosowanie edoksabanu i warfaryny w popu-

lacji chorych z ŻChZZ. Wstępne wyniki z badania Hokusai-VTE wskazują, że techniką analityczną właściwą dla porównania edoksabanu z VKA będzie analiza kosztów-użyteczności. O ile przeprowadzone w ramach analizy klinicznej porównania pośrednie skuteczności edoksabanu z dabigatranem lub rywaroksabanem nie wykażą różnic w wynikach zdrowotnych, w ramach analizy ekonomicznej właściwą techniką analityczną w odniesieniu do tych komparatorów będzie analiza minimalizacji kosztów.

W ramach analizy wpływu na budżet można założyć dwuletni horyzont czasowy, podyktowany czasem obowiązywania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją i ustaleniu ceny urzędowej w przypadku wydania przez Ministra Zdrowia decyzji pozytywnej, zgodnie z Ustawą Refundacyjną. Wydaje się, że prognozowanie wpływu refundacji edoksabanu na budżet NFZ powinno być oparte o szacowane udziały sprzedaży w rynku w ramach grupy limitowej 22.0. W przypadku wydania pozytywnej decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu ceny urzędowej dla edoksabanu nie należy oczekiwać zmian w całkowitej liczbie chorych leczonych preparatami z grupy NOAC, gdyż edoksaban stanowi kolejną opcję terapeutyczną w danej jednostce chorobowej, w leczeniu której dostępne i refundowane są inne leki z grupy NOAC, o jednakowej drodze podania i zbliżonym profilu bezpieczeństwa. A zatem należy oczekiwać wyłącznie zmian w strukturze rynku nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych. Wydaje się, że do prognozowania szacowanych udziałów sprzedaży edoksabanu w okresie objętym analizą można wykorzystać dane historyczne sprzedaży dabigatranu lub rywaroksabanu od momentu wprowadzenia ich refundacji w przedmiotowym wskazaniu. Wydaje się, że zmiany dotyczące wskazań refundacyjnych dla rywaroksabanu wprowadzone od 1 maja 2016 r. (por. rozdz. 4.1) nie wpłyną na dynamikę rynku NOAC, a jedynie ewentualnie na jego strukturę. Nie należy zatem oczekiwać, że brak dalszej refundacji rywaroksabanu w leczeniu ZP spowoduje zmniejszenie się rynku NOAC.

Dodatkowo, należy wskazać, że zgodnie z danymi WHO dotyczącymi wartości DDD dla nowoczesnych leków przeciwkrzepliwych, wartości DDD zostały zaktualizowane (por. Tab. 20), co należy wziąć pod uwagę w prowadzonych analizach.

Tab. 20. Wartości DDD dla edoksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu wg danych WHOCC w latach 2015-2016 [WHOCC].

Substancja czynna	DDD	
	2015 r.	2016 r.
edoksaban*	n.a.	60 mg
dabigatran	220 mg	300 mg
rywaroksaban	10 mg	20mg

*Zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie WHOCC, implementacja DDD ustalonego dla edoksabanu podawanego doustnie nastąpi od 2017 r.

9 Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu ŻChZZ – stan na dzień 1 lipca 2016 roku.

Tab. 21. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu ŻChZZ – stan na dzień 1 lipca 2016 roku [Obwieszczenie MZ]. UCZ – urzędowa cena zbytu netto; CH – cena hurtowa; CD – cena detaliczna; LF – limit finansowania; PO – poziom odpłatności; DŚ – dopłata świadczeniobiorcy; wszystkie kwoty w PLN.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ	CH brutto	CD	LF	PO	DŚ
21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K										
Substancja czynna Acenocoumarolum										
Acenocumarol WZF, tabl., 4 mg	60 szt.	5909990055715	2016-01-01	3 lata	8,32	8,74	11,86	11,86	ryczałt	5,12
Substancja czynna Warfarinum										
Warfin, tabl., 3 mg	100 szt. (1 słoik po 100 szt.)	5909990622368	2016-01-01	3 lata	14,02	14,72	17,40	9,88	ryczałt	11,79
Warfin, tabl., 5 mg	100 szt. (1 słoik po 100 szt.)	5909990622382	2016-01-01	3 lata	22,47	23,59	27,52	16,47	ryczałt	18,16
22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych										
Substancja czynna Apixabanum										
Eliquis, tabl. powl., 2,5 mg	20 tabl.	5909990861040	2016-07-01	2 lata	91,99	96,59	105,84	52,64	30%	68,99
Substancja czynna Dabigatranum etexilatum										
Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg	10 szt.	5909990641215	2016-01-01	3 lata	45,36	47,63	52,36	17,95	ryczałt	37,61
Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg	30 szt.	5909990641222	2016-01-01	3 lata	135,00	141,75	151,10	53,84	ryczałt	100,46
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	10 szt.	5909990641253	2016-01-01	3 lata	45,36	47,63	53,69	26,32	ryczałt	30,57
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	5909990641260	2016-01-01/ 2015-03-01	3 lata/2 lata	135,00	141,75	153,37	78,97	30%	98,09
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	5909990641260	2016-01-01/ 2015-03-01	3 lata/2 lata	135,00	141,75	153,37	78,97	ryczałt	77,60

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ	CH brutto	CD	LF	PO	DŚ
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg	30 kaps.	5909990887453	2015-03-01	2 lata	135,84	142,63	155,97	107,66	30%	80,61
Substancja czynna Dalteparinum natricum										
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776412	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	44,38	46,60	55,84	52,64	ryczałt	6,40
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776511	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	92,01	96,61	109,85	105,29	ryczałt	7,76
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990949410	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	137,89	144,78	160,40	157,93	ryczałt	5,67
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990949519	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	113,38	119,05	133,48	131,61	ryczałt	5,07
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990949618	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	137,89	144,78	160,40	157,93	ryczałt	5,67
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	156,11	163,92	180,69	180,69	ryczałt	3,84
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990958818	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	82,95	87,10	100,34	100,34	ryczałt	3,20
Substancja czynna Enoxaparinum natricum										
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990048328	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	47,97	50,37	59,61	52,64	ryczałt	10,17
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990048427	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	96,41	101,23	114,47	105,29	ryczałt	12,38
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990774821	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	135,53	142,31	157,93	157,93	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ	CH brutto	CD	LF	PO	DŚ
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990774920	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	265,39	278,66	297,09	263,22	ryczałt	39,20
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990775026	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	175,12	183,88	201,12	201,12	ryczałt	4,27
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990891429	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	292,08	306,68	326,30	315,86	ryczałt	16,84
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990891528	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	345,84	363,13	384,52	384,52	ryczałt	8,00
Substancja czynna Nadroparinum calcicum										
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990075621	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	47,97	50,37	59,61	52,64	ryczałt	10,17
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990075720	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	103,47	108,64	121,88	105,29	ryczałt	19,79
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990075829	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	160,54	168,57	184,98	175,48	ryczałt	13,06
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990716821	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	64,39	67,61	78,43	70,19	ryczałt	11,44
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990716920	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	128,00	134,4	149,23	140,38	ryczałt	12,05
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990836932	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	183,88	193,07	210,31	210,31	ryczałt	4,27
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990837038	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	263,00	276,15	294,98	280,76	ryczałt	19,91

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ	CH brutto	CD	LF	PO	DŚ
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990837137	2016-01-01*, 2016-03-01/ 2015-03-01**	3 lata*, 3 lata/ 2 lata**	307,17	322,53	342,94	342,94	ryczałt	7,11
Substancja czynna Rivaroxabanum										
Xarelto, tabl., 10 mg	10 szt.	5909990658145	2016-01-01	2 lata 8 miesięcy	91,98	96,58	105,82	52,64	ryczałt	56,38
Xarelto, tabl. powl., 15 mg	14 szt.	5909990910601	2015-03-01	2 lata	128,82	135,26	148,74	110,55	30%	71,36
Xarelto, tabl. powl., 15 mg	42 szt.	5909990910663	2015-03-01	2 lata	386,47	405,79	425,76	331,65	30%	193,61
Xarelto, tabl. powl., 20 mg	14 szt.	5909990910700	2015-03-01	2 lata	128,82	135,26	150,4	147,40	30%	47,22

* dla zakresu wskazań objętych refundacją.
** dla zakresu wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją.

Spis tabel

Tab. 1. Ocena rokowania w zatorowości płucnej w skali PESI oraz sPESI [Niżankowski 2015]. 10
Tab. 2. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZŻG w skali Wellsa [Niżankowski 2015]. 14
Tab. 3. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZP w skali Wellsa [Niżankowski 2015] 15
Tab. 4. Czas trwania leczenia ŻChZZ w zależności od sytuacji klinicznej. 19
Tab. 5. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ŻChZZ. 25
Tab. 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego. 34
Tab. 7. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia edoksabanem (Lixiana®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego. 40
Tab. 8. Wskazania refundacyjne dla rywaroksabanu 43
Tab. 9. Charakterystyka produktu leczniczego Acenocumarol WZF®. 45
Tab. 10. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia acenokumarolem (Acenocumarol WZF®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego. 48
Tab. 11. Charakterystyka produktu leczniczego Warfin® 49
Tab. 12. Podawanie produktu leczniczego Warfin® 51
Tab. 13. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia warfaryną (Warfin®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego. 52
Tab. 14. Charakterystyka produktu leczniczego Pradaxa®. 53
Tab. 15. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia dabigatranem (Pradaxa®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego 57
Tab. 16. Charakterystyka produktu leczniczego Xarelto®. 58
Tab. 17. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia rywaroksabanem (Xarelto®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego 61
Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla edoksabanu (Lixiana®), stan na 2016.03.18. 64
Tab. 19. Kontekst kliniczny według schematu PICO. 66
Tab. 20. Wartości DDD dla edoksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu wg danych WHOCC w latach 2015-2016 [WHOCC]. 67
Tab. 21. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu ŻChZZ – stan na dzień 1 lipca 2016 roku [Obwieszczenie MZ]. UCZ – urzędowa cena zbytu netto; CH – cena hurtowa; CD – cena detaliczna; LF – limit finansowania; PO – poziom odpłatności; DŚ – dopłata świadczeniobiorcy; wszystkie kwoty w PLN. 68

Spis rycin

Ryc. 1. Ogólne zasady leczenia przeciwkrzepliwego ŻChZZ..... 17
Ryc. 2. Algorytm leczenia ZŻG kończyn dolnych [Niżankowski 2015]. 21
Ryc. 3. Algorytm rozpoznania i leczenia ZP wysokiego ryzyka [Niżankowski 2015]..... 22
Ryc. 4. Algorytm rozpoznania i leczenia ZP niewysokiego ryzyka [Niżankowski 2015]. 23

Piśmiennictwo

AOTMiT 2009	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009.
AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group (2015), kryteria wykluczenia, http://www.awmsg.org/docs/awmsg/appraisaldocs/inforand-forms/AWMSG%20exclusion%20criteria.pdf, ostatni dostęp: 2016.07.11.
AWMSG Lixiana®	All Wales Medicines Strategy Group, edoxaban, Lixiana®, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2789, ostatni dostęp: 2016.07.11.
ACCP 2016	American College of Chest Physicians. Kearon C, Akl EA, Ornelas J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315-52.
AHA 2011	American Heart Association. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(16):1788-830.
Analiza wpływu na budżet, 2016	Lipka I, Jakubczyk M, Niewada M. Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza wpływu na budżet, 2016.
ChPL Acenocumarol WZF®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Acenocumarol WZF®. http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=224, ostatni dostęp: 2016.07.11.
ChPL Warfin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Warfin®. http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16432, ostatni dostęp 2016.07.11.
Chęciński 2006	Chęciński P, Synowiec T, Chęcińska Z. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Przewodnik Lekarza. 2006;5:54-69. http://www.termedia.pl/Zylna-choroba-zakrzepowo-zatorowa,8,6419,0,0.html, ostatni dostęp: 2016.07.11.
Ciebiada 2012	Ciebiada M, Barylski M, Kierszniewska-Stępień D, Górska-Ciebiada M. Profilaktyka pierwotna żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u osób w podeszłym wieku. Geriatria. 2012;6:144-152. http://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/201203_Geriatria_002.pdf, ostatni dostęp: 2016.07.11.
Cohen 2007	Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thrombosis and Haemostasis. 2007;98:756–764.
ChPL Lixiana®	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Lixiana®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf, ostatni dostęp: 2016.07.11.
ChPL Pradaxa®	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Pradaxa®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, ostatni dostęp: 2016.07.11.
ChPL Xarelto®	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Xarelto®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf, ostatni dostęp: 2016.07.11.
ESC 2014	European Society of Cardiology. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej w 2014 roku. Kardiologia Polska. 2014;72(11):997-1053.
G-BA 2016	Gemeinsame Bundesausschuss (2016), edoxaban, Lixiana®, https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/180/#tab/beschluesse, ostatni dostęp: 2016.07.11.
Heit 2016	Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):3-14.
Hirsh 2001	Hirsh J, Warkentin TE, Shaughness SG, et al. Heparyna niefrakcjonowana i heparyny drobnocząsteczkowe – mechanizmy działania, farmakokinetyka, dawkowanie, monitorowanie, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. http://www.mp.pl/artykuly/1248, ostatni dostęp: 2016.07.11.

Hokusai-VTE 2013	Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2013;369(15):1406-15.
ICSI 2013	Institute for Clinical Systems Improvement . Dupras D, Bluhm J, Felty C, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. Updated January 2013. https://www.icsi.org/_asset/sw0pgp/VTE.pdf, ostatni dostęp: 2016.07.11.
Obwieszczenie MZ	Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. Z 2016 r. poz. 68). http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/, ostatni dostęp: 2016.07.11.
Musiał 2008	Musiał J, Sydor WJ, badacze ENDORSE. Ryzyko i profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych przyjętych w trybie nagłym do oddziałów internistycznych lub chirurgicznych – wyniki badania ENDORSE w Polsce. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2008;118(10):555-562
NICE 2012	National Institute for Health and Care Excellence (2012). Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. Clinical guideline 144. https://www.nice.org.uk/guidance/cg144/resources/venous-thromboembolic-diseases-diagnosis-management-and-thrombophilia-testing-35109570835141, ostatni dostęp: 2016.03.18
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence (2015). Edoxaban for treating and for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. NICE technology appraisal guidance 354. https://www.nice.org.uk/guidance/ta354/resources/edoxaban-for-treating-and-for-preventing-deep-vein-thrombosis-and-pulmonary-embolism-82602668308165, ostatni dostęp: 2016.03.18
Niżankowski 2015	Niżankowski R, Pruszczyk P, Torbicki A, et al. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa [w:] Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2015. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
NFZ JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx, ostatni dostęp: 2016.08.04.
Noszczyk 2006	Noszczyk W, Ciostek P. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa [w:]Noszczyk W (red.). Chirurgia tętnic i żył obwodowych. Tom 1. Warszawa 2006. http://www.wydawnictwopzwl.pl/download/100530200.pdf, ostatni dostęp: 2016.07.11.
PWPiLŻChZZ 2012	Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012. http://www.angio.org.pl/conf-data/pta1/files/ws_wytyczne_zchzz_2012%281%29.pdf, ostatni dostęp: 2016.03.18
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
SIGN 2015	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 122). http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf, ostatni dostęp: 2016.07.11.
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium (2015). Edoxaban (Lixiana®). https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1090_15_edoxaban_Lixiana_VTE/edoxaban_Lixiana_VTE, ostatni dostęp: 2016.07.11.
Skonieczna 2013	Skonieczna J, Olejniczak D. Poziom wiedzy na temat żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wśród kobiet. Nowa Medycyna 2013;1:3-6. http://www.nowamedycyna.pl/wp-content/uploads/2014/10/nm_2013_003-006.pdf, ostatni dostęp: 2016.07.11.
WHOCC	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/, ostatni dostęp: 2016.08.04
WHOCC edoxaban	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, New ATC, edoxaban: http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/, ostatni dostęp: 2016.07.11.