



**APIXABAN ADAMED® (APIKSABAN) W ZAPOBIEGANIU
UDAROWI MÓZGU I ZATOROWOŚCI SYSTEMOWEJ
U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM
MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CO NAJMNIEJ JEDNYM
CZYNNIKIEM RYZYKA, TAKIM JAK PRZEBYTY UDAR MÓZGU
LUB PRZEMIJAJĄCY NAPAD NIEDOKRWIENNY, WIEK ≥ 75 LAT,
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE, CUKRZYCA LUB OBJAWOWA
NIEWYDOLNOŚĆ SERCA (KLASA WG NYHA $\geq$ II)**

UZUPEŁNIENIE DANYCH KLINICZNYCH

Kraków, luty-marzec 2026

Niniejszy dokument stanowi uzupełnienie danych klinicznych odnośnie zastosowania apiksabanu w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca, względem pisma dotyczącego niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OTOW.4130.2.2026.11.TG).

Spis treści

1. UZUPEŁNIENIE ODNOŚNIE UWAGI I: „Sposób przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych jest niewystarczający (§ 4 ust. 1 pkt. 3 rozporządzenia). uzasadnienie: przyjęta metodyka AKL i przeglądu systematycznego w oparciu o dowody naukowe o skuteczności i bezpieczeństwie apiksabanu, opierająca się na opracowaniach wtórnych, bez uzupełniającego wyszukiwania dowodów pierwotnych zgodnych z metodyką tych opracowań może skutkować pominięciem najnowszych badań. konieczne jest uzupełnienie przeglądu badań efektywności klinicznej (dla porównania pośredniego) oraz praktycznej, przynajmniej w zakresie badań pierwotnych opublikowanych po dacie odcięcia wyszukiwania przeglądu, który jest najbardziej zbliżony do celu i metodyki przyjętej w AKL wnioskodawcy. dodatkowo, w przedstawionym przeglądzie systematycznym badań, zastosowano nieaktualne narzędzie oceny wiarygodności badań podczas gdy dostępna jest nowsza wersja (RoB2).”	3
2. UZUPEŁNIENIE ODNOŚNIE UWAGI II: „Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono 9 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy”	17
2.1. Badanie Bradley i wsp. 2024 [15]	18
2.2. Badanie Meinert i wsp. 2025a [17], [16]	19
2.3. Badanie Meinert i wsp. 2025b [19], [18]	20
2.4. Badanie Nemola i wsp. 2023 [20]	21
2.5. Badanie O'Shea i wsp. 2025 [21]	22
2.6. Badanie Wang i wsp. 2023 [23]	27
2.7. Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciąową Srivastava i wsp. 2025 [22]	28
3. UZUPEŁNIENIE ODNOŚNIE UWAGI: „Dodatkowo proszę o: uwzględnienie w analizie klinicznej wyników badania [Lip. i wsp. 2026] opublikowanego po dacie złożenia wniosku refundacyjnego	33
3.1. Badanie Lip i wsp. 2026 [24]	34
4. ANEKS	38
3.2. Strategia i wyniki aktualizacji przeszukania baz pod kątem badań RCT do porównania pośredniego apiksabanu z komparatorami	38
3.3. Strategia i wyniki aktualizacji przeszukania baz pod kątem badań obserwacyjnych dotyczących porównania bezpośredniego apiksabanu z komparatorami	40
3.4. Charakterystyka badań (critical appraisal) dotyczących zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, zidentyfikowanych podczas aktualizacji opracowania Chan i wsp. 2024	45
3.5. Charakterystyka badań (critical appraisal) dotyczących zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, zidentyfikowanych przez Agencję	60
3.6. Ocena w skali NOS badań dotyczących zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów, zidentyfikowanych przez Agencję	78

1. UZUPEŁNIENIE ODNOŚNIE UWAGI I: „Sposób przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych jest niewystarczający (§ 4 ust. 1 pkt. 3 rozporządzenia). Uzasadnienie: przyjęta metodyka AKL i przeglądu systematycznego w oparciu o dowody naukowe o skuteczności i bezpieczeństwie apiksabanu, opierająca się na opracowaniach wtórnych, bez uzupełniającego wyszukiwania dowodów pierwotnych zgodnych z metodyką tych opracowań może skutkować pominięciem najnowszych badań. konieczne jest uzupełnienie przeglądu badań efektywności klinicznej (dla porównania pośredniego) oraz praktycznej, przynajmniej w zakresie badań pierwotnych opublikowanych po dacie odcięcia wyszukiwania przeglądu, który jest najbardziej zbliżony do celu i metodyki przyjętej w AKL wnioskodawcy. dodatkowo, w przedstawionym przeglądzie systematycznym badań, zastosowano nieaktualne narzędzie oceny wiarygodności badań podczas gdy dostępna jest nowsza wersja (RoB2).”

Zgodnie z zaleceniem Agencji dokonano aktualizacji przeszukania najnowszego zidentyfikowanego w Analizie klinicznej przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim badań RCT - Mai T.D., Ho T.H.Q., Van Hoang S i wsp. Comparative Analysis of the Net Clinical Benefit of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. European Cardiology Review 2025 20 Article Number e13 (referencja nr 5 w AKL). Przyjęto analogiczne kryteria włączenia (opisane w AKL w tabeli 27), włączano badania RCT dla apiksabanu oraz komparatorów (rywaroksabanu lub dabigatranu) dotyczące ich porównania względem wspólnego komparatora - warfaryny.

Dodatkowo wykluczano badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych, a także dodatkowe referencje/subanalizy do już włączonych do przeglądu badań dla apiksabanu i komparatorów. Aktualizację przeszukania baz przeprowadzono od 31 sierpnia 2024 roku, a więc od daty ostatniego przeglądu baz w ramach opracowania Mai i wsp. 2025. Strategię wyszukiwania dostosowano do polskich wytycznych.

Szczegóły dotyczące strategii wyszukiwania, badań wykluczonych oraz diagram PRISMA zamieszczono w Aneksie, w rozdziale 3.2.

Nie zidentyfikowano żadnych badań RCT dotyczących porównania apiksabanu względem komparatorów jak również apiksabanu i komparatorów względem warfaryny, które spełniałyby kryteria włączenia do opracowania Mai i wsp. 2025, co wskazuje, że porównania pośrednie apiksabanu względem komparatorów na podstawie wyników badań RCT przedstawione w Analizie klinicznej jest aktualne.

Zgodnie z sugestią Agencji dokonano dodatkowej aktualizacji przeszukania najnowszego zidentyfikowanego w Analizie klinicznej przeglądu systematycznego badań z rzeczywistej praktyki klinicznej - Chan YH, Chen SW, Chan CY i wsp. Comparative safety and effectiveness of non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: A network meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2024 May;123(5):578-586. (referencja nr 6 w AKL), przy czym ograniczono się do badań obserwacyjnych, których celem było bezpośrednie porównanie apiksabanu z komparatorami (rywaroksabanem lub dabigatranem), w zakresie punktów końcowych określonych w opracowaniu Chan i wsp. 2024. Dodatkowo wykluczano badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dodatkowe referencje/subanalizy do już włączonych do przeglądu badań dla apiksabanu i komparatorów a także badania w specyficznych subpopulacjach pacjentów z NVAF np. z demencją, dializowanych czy ekstremalną otyłością. Aktualizację przeszukania baz przeprowadzono od czerwca 2022 roku, a więc od daty ostatniego przeglądu baz w ramach opracowania Chan i wsp. 2024. Strategię wyszukiwania dostosowano do polskich wytycznych.

Szczegóły dotyczące strategii wyszukiwania, badań wykluczonych oraz diagram PRISMA zamieszczono w Aneksie, w rozdziale 3.3.

Zidentyfikowano 14 badań uwzględniających bezpośrednie porównanie apiksabanu i komparatorów we wnioskowanej populacji:

- [1] Tanoğlu C, Ersoy A. Safety and effectiveness of Rivaroxaban, Dabigatran and Apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation for stroke prophylaxis. *BMC Neurol.* 2025 Jul 17;25(1):294.
- [2] Kocabaş U, Ergin I, Sönmez SC, i wsp. Incidence and Predictors of Clinical Outcomes in Real-Life Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Factor Xa Inhibitors: The Follow-Up Results of the ANATOLIA-AF Study. *Clin Cardiol.* 2025 Jan;48(1):e70088.
- [3] Dawwas GK, Cuker A. Comparative effectiveness and safety of rivaroxaban with other oral anticoagulants in older adults with nonvalvular atrial fibrillation: population-based analysis in response to updated Beers Criteria. *J Thromb Haemost.* 2025 Feb;23(2):546-555.
- [4] Chun KH, Lee H, Hong JH, Seo KD. Prognosis of Patients With Ischemic Stroke With Prior Anticoagulant Therapy: Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin. *J Am Heart Assoc.* 2024 Aug 6;13(15):e034698. doi: 10.1161/JAHA.124.034698.
- [5] Shurrah M, Austin PC, Jackevicius CA, i wsp. Comparative effectiveness and safety of apixaban and rivaroxaban in older patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Heart Rhythm.* 2024 Dec;21(12):2397-2406.
- [6] Ingason AB, Hreinsson JP, Agustsson AS, i wsp. Comparison of the effectiveness and safety of direct oral anticoagulants: a nationwide propensity score-weighted study. *Blood Adv.* 2023 Jun 13;7(11):2564-2572.
- [7] Talmor-Barkan Y, Yacovzada NS, Rossman H, i wsp. Head-to-head efficacy and safety of rivaroxaban, apixaban, and dabigatran in an observational nationwide targeted trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022 Dec 15;9(1):26-37
- [8] Jaksa A, Gibbs L, Kent S, i wsp. Using primary care data to assess comparative effectiveness and safety of apixaban and rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the UK: an observational cohort study. *BMJ Open.* 2022 Oct 17;12(10):e064662.
- [9] Atreja N, Dubey A, Kohli M, i wsp. Demographic and Socio-Economic Disparities in the Outcomes Among Patients with NVAf Treated with Oral Anticoagulants: A Real-World Evaluation of Medicare Beneficiaries. *Journal of Clinical Medicine* 2025 14:9 Article Number 3252
- [10] Aoki N, Abe K, Tokutomi H, i wsp. Characteristics of Gastrointestinal Bleeding While Taking Direct Oral Anticoagulants in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Differences Among Drugs—A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine* 2025 14:1 Article Number 95

- [11] Grymonprez M, De Backer TL, Bertels X, i wsp. Long-term comparative effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Frontiers in Pharmacology* 2023 14 Article Number 1125576
- [12] Lau WCY, Torre CO, Man KKC, i wsp. Comparative Effectiveness and Safety between Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban among Patients with Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 2023 176:1 (1515-1524)
- [13] Khan MF, Iqbal MZ, Kassab YW, I wsp. Anticoagulants' Use in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients and Bleeding Risks-A Patients' Perspective Study Regarding Safety and Efficacy of Anticoagulants. *Latin American Journal of Pharmacy* 2023 42:2 (311-316)
- [14] Yilmaz S, Agac MT, Cosansu K Patient outcomes under new oral anticoagulants therapy in daily practice. *Kuwait Medical Journal* 2022 54:3 (376-384)

których wyniki zestawiono poniżej, a Critical appraisal i charakterystyki populacji chorych zamieszczono w aneksie, w rozdziale 3.4.

Tabela 1. Zestawienie kluczowych wyników badań dotyczących porównania bezpośredniego apiksabanu i komparatorów, po aktualizacji opracowania Chan i wsp. 2024.

Referencja	Typ badania i populacja	Wyniki	Wnioski
Tanoğlu 2025 [1]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne (za pomocą szpitalnego systemu elektronicznej dokumentacji medycznej). Pacjenci z rozpoznaniem niezastawkowego migotania przedsionków, którym zaordynowano stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu lub dabigatranu w okresie od VI 2014 do XII 2020 roku.	Apiksaban vs Rywaroksaban vs Dabigatran <u>Udar</u>: 4,8% vs 7,5% vs 8,6%; $p=0,528$ <u>Jakiegokolwiek krwawienie</u>: 0,0% vs 0,8% vs 1,2%; $p=0,498$	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiązało z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia udaru oraz jakiegokolwiek krwawienia.
Kocabaş 2025 [2]	Badanie wieloośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne. Pacjenci z migotaniem przedsionków, którzy brali udział w badaniu ANATOLIA-AF, ambulatoryjnie leczeni za pomocą apiksabanu, rywaroksabanu lub endoksabanu, zrekrutowani w okresie od I 2021 do V 2021.	Apiksaban vs Rywaroksaban <u>Udar niedokrwienny, przejściowy incident niedokrwienny i/lub zatorowość systemowa</u>: 4,7% vs 2,2%; $p<0,05$ <u>Złożony punkt końcowy</u>: 19,6% vs 13,8%; $p<0,05$ <u>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</u>: 15,1% vs 9,8%; $p<0,05$ Zawał mięśnia sercowego: 3,0% vs 2,4%; $p>0,05$ <u>Poważne krwawienie</u>: 3,2% vs 3,4%; $p>0,05$ Krwotok śródczaszkowy: 0,51% vs 0,35%; $p>0,05$ <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: 6,8% vs 5,7%; $p>0,05$	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego, przejściowego incydentu niedokrwiennego i/lub zatorowości systemowej, złożonego punktu końcowego oraz zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiązało z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka

Referencja	Typ badania i populacja	Wyniki	Wnioski
			wystąpienia zawału mięśnia sercowego, poważnego krwawienia, krwotoku śródczaszkowego i krwawienia z przewodu pokarmowego.
Dawwas 2025 [3]	Badanie kohortowe, retrospektywne (za pomocą systemu elektronicznej dokumentacji medycznej; MarketScan IBM). Pacjenci w wieku ≥ 65 lat z niezastawkowym migotaniem przedsionków, stosujący którzy nie stosowali wcześniej nie przyjmowali NOAC, a w okresie od I 2014 do XII 2021 realizowali recepty na apiksaban, rywaroksaban, dabigatran lub warfarynę.	Rywaroksaban vs Apiksaban <u>Udar lub zatorowość systemowa:</u> HR=1,23 (95%CI: 1,08; 1,40); p<0,05 <u>Udar:</u> HR=1,28 (95%CI: 1,11; 1,48); p<0,05 <u>Zatorowość systemowa:</u> HR=1,62 (95%CI: 0,94; 2,79); p>0,05 <u>Jakiegokolwiek krwawienie:</u> HR=1,60 (95%CI: 1,45; 1,76); p<0,05 <u>Krwotok śródczaszkowy:</u> HR=1,34 (95%CI: 1,08; 1,66); p<0,05 <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego:</u> HR=1,60 (95%CI: 1,45; 1,78); p<0,05	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabaniem wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej, jakiegokolwiek krwawienia, krwotoku śródczaszkowego oraz krwawienia z przewodu pokarmowego.
Chun 2024 [4]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne (za pomocą systemu elektronicznej dokumentacji medycznej). Pacjenci z nowo rozpoznany niezastawkowym migotaniemn przedsionków którzy doświadczyli udaru w czasie stosowania warfaryny, apiksabanu, rywaroksabanu, dabigatranu lub endoksabanu w okresie od 2002 do 2019 roku w Korei Płd.	Dabigatran vs Apiksaban <u>Śmiertelność 3-miesięczna:</u> HR=0,795 (95%CI: 0,623; 1,014); p=0,0647 HR*=0,774 (95%CI: 0,607; 0,988); p=0,0401 <u>Śmiertelność 1-rocza:</u> HR=0,842 (95%CI: 0,709; 1,001); p=0,0513 HR*=0,819 (95%CI: 0,689; 0,973); p=0,0235 <u>Krwotok śródczaszkowy:</u> OR=2,017 (95%CI: 1,259; 3,23); p=0,0035 OR*=2,17 (95%CI: 1,345; 3,501); p=0,0015 *adjustowany względem: płci, chorób współistniejących, trombolizy dożylnej oraz trombektomii mechanicznej.	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z dabigatranem wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia krwotoku śródczaszkowego.

Referencja	Typ badania i populacja	Wyniki	Wnioski
Shurrab 2024 [5]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe. Pacjenci z migotaniem przedsionków w wieku ≥ 66 lat, stosujący apiksaban lub rywaroksaban w okresie od IV 2011 do III 2020 roku w prowincji Ontario, Kanada.	Apiksaban vs Rywaroksaban <i>Okres obserwacji 90 dni</i> <u>Poważne krwawienie</u>: HR=0,59 (95%CI: 0,51; 0,69); p<0,05 <u>Jakiegokolwiek krwawienie</u>: HR=0,69 (95%CI: 0,63; 0,74); p<0,05 <u>Incydenty zakrzepowo-zatorowe</u>: HR=1,04 (95%CI: 0,87; 1,23); p>0,05 <u>Zawał mięśnia sercowego</u>: HR=0,93 (95%CI: 0,74; 1,17); p>0,05 <u>Zgon</u>: HR=1,05 (95%CI: 0,94; 1,17); p>0,05 <u>Złożony punkt końcowy</u> (wystąpienie poważnego krwawienia, incydentu zakrzepowo-zatorowego lub zawału mięśnia sercowego): HR=0,80 (95%CI: 0,72; 0,89); p<0,05 <i>Okres obserwacji 365 dni</i> <u>Poważne krwawienie</u>: HR=0,65 (95%CI: 0,59; 0,71); p<0,05 <u>Jakiegokolwiek krwawienie</u>: HR=0,73 (95%CI: 0,69; 0,77); p<0,05 <u>Incydenty zakrzepowo-zatorowe</u>: HR=1,02 (95%CI: 0,92; 1,13); p>0,05 <u>Zawał mięśnia sercowego</u>: HR=0,97 (95%CI: 0,84; 1,13); p>0,05 <u>Zgon</u>: HR=1,06 (95%CI: 1,00; 1,12); p>0,05 <u>Złożony punkt końcowy</u> (wystąpienie poważnego krwawienia, incydentu zakrzepowo-zatorowego lub zawału mięśnia sercowego): HR=0,82 (95%CI: 0,77; 0,88); p<0,05	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, poważnego krwawienia oraz złożonego punktu końcowego obserwacji wynoszącym 3, jak i 12 miesięcy. Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiązało z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych, zawału mięśnia sercowego oraz zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 3, jak i 12 miesięcy.
Ingason 2023 [6]	Badanie obserwacyjne, kohortowe, ogólnokrajowe (za pomocą systemu elektronicznej dokumentacji medycznej). Pacjenci z migotaniem przedsionków, którzy rozpoczęli stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu lub dabigatranu w okresie od III 2014 do II 2019 roku w Islandii.	Rywaroksaban vs Apiksaban <u>Jakiegokolwiek udar lub zatorowość systemowa</u>: HR=0,77 (95%CI: 0,38; 1,58); p>0,05 <u>Udar niedokrwienny</u>: HR=0,85 (95%CI: 0,40; 1,82); p>0,05 <u>Udar krwotoczny</u>: HR=0,69 (95%CI: 0,15; 3,26); p>0,05 <u>Zawał mięśnia sercowego</u>: HR=1,02 (95%CI: 0,53; 1,96); p>0,05 <u>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</u>: HR=0,95 (95%CI: 0,72; 1,27); p>0,05 <u>Zgon z przyczyn naczyniowych</u>: HR=0,83 (95%CI: 0,43; 1,62); p>0,05 <u>Poważne krwawienie</u>: HR=1,64 (95%CI: 1,13; 2,37); p<0,05	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia poważnych krwawień. Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej, udaru niedokrwiennego, jak i udaru

Referencja	Typ badania i populacja	Wyniki	Wnioski
		<u>Krwotok śródczaszkowy</u>: HR=0,92 (95%CI: 0,35; 2,39); p>0,05 <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: HR=1,51 (95%CI: 0,98; 2,30); p>0,05 <u>Inne poważne krwawienie</u>: HR=22,09 (95%CI: 2,98; 163,50); p<0,05	krwotocznego, zgonu z jakichkolwiek przyczyn, krwawienia z przewodu pokarmowego oraz krwotoku śródczaszkowego.
		Apiksaban vs Dabigatran <u>Udar lub zatorowość systemowa</u>: HR=1,93 (95%CI: 0,60; 6,27); p>0,05 <u>Udar niedokrwienny</u>: HR=3,44 (95%CI: 0,41; 29,22); p>0,05 <u>Udar krwotoczny</u>: HR=0,90 (95%CI: 0,20; 4,06); p>0,05 <u>Zawał mięśnia sercowego</u>: HR=0,44 (95%CI: 0,18; 1,11); p>0,05 <u>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</u>: HR=1,36 (95%CI: 0,79; 2,34); p>0,05 <u>Zgon z przyczyn naczyniowych</u>: HR=0,56 (95%CI: 0,20; 1,58); p>0,05 <u>Poważne krwawienie</u>: HR=1,33 (95%CI: 0,72; 2,48); p>0,05 <u>Krwotok śródczaszkowy</u>: HR=1,82 (95%CI: 0,50; 6,62); p>0,05 <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: HR=1,57 (95%CI: 0,75; 3,29); p>0,05 <u>Inne poważne krwawienie</u>: HR=0,09 (95%CI: 0,01; 1,09); p>0,05	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z dabigatranem wiązało z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej, udaru niedokrwiennego, jak i krwotocznego, zawału mięśnia sercowego, zgonu z jakichkolwiek przyczyn, a także poważnego krwawienia, krwotoku śródczaszkowego, krwawienia z przewodu pokarmowego oraz innych poważnych krwawień.
Talmor-Barkan 2022 [7]	Retrospektywne badanie obserwacyjne, ogólnokrajowe (Izrael), oparte na dopasowaniu współczynnika skłonności (propensity score-matched-based). Pacjenci z migotaniem przedsionków (kryteria wykluczenia skazują, że głównie niezastawkowym), którzy rozpoczęli stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu lub dabigatranu od 1 stycznia 2014 r. do 1 stycznia 2020 r., natomiast analiza obejmowała maksymalnie 6 lat obserwacji, do zakończenia badania w 1 maja 2020 roku	Rywaroksaban vs apiksaban: <u>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</u>: HR=0,88 (95% CI, 0,78; 0,99); p=0,037 <u>Udar niedokrwienny</u>: HR=0,92 (95%CI: 0,86; 0,99); p=0,024 <u>Zawał mięśnia sercowego</u>: HR=1,04 [95% CI: 0,96; 1,13], p=0,342 <u>Zatorowość systemowa</u>: p>0,05 <u>Krwawienia z przewodu pokarmowego</u>: HR=1,22 [95% CI: 1,22 [1,03; 1,44], p=0,016 <u>Krwotok śródczaszkowy</u>: HR=0,86 [95% CI: 0,074; 1,0], p=0,044 <u>Inne krwawienia</u>: HR=1,18 [95% CI: 0,94; 1,48], p=0,163 <u>Jakiegokolwiek krwawienia</u>: HR=1,02 [95% CI: 0,92; 1,13], p=0,652	Stosowanie rywaroksabanu w porównaniu z apiksabanem wiązało się z niższym ryzykiem zgonów z jakichkolwiek przyczyn, udaru niedokrwiennego oraz krwotoku śródczaszkowego i wyższym ryzykiem krwawień z przewodu pokarmowego, w przypadku pozostałych punktów końcowych brak było różnic pomiędzy terapiami.

Referencja	Typ badania i populacja	Wyniki	Wnioski
		Dabigatran vs apiksaban: <u>Zgon z jakichkolwiek przyczyn:</u> HR=1,18 [95% CI: 0,94; 1,48]; P=0,158 <u>Udar niedokrwienny:</u> HR=0,95 [95% CI: 0,85; 1,06] p=0,362 <u>Zawał mięśnia sercowego:</u> HR=1,03 [95% CI: 0,9; 1,18], p=0,626 <u>Zatorowość systemowa:</u> p>0,05 <u>Krwawienia z przewodu pokarmowego:</u> HR=0,96 [95% CI: 0,73; 1,27], p=0,76 <u>Krwotok śródczaszkowy:</u> HR=0,92 [95% CI: 0,73; 1,15], p=0,462 <u>Inne krwawienia:</u> HR=0,93 [95% CI: 0,60; 1,44], p=0,736 <u>Jakiegokolwiek krwawienia:</u> HR=0,95 [95%CI: 0,81; 1,12], p=0,527	Stosowanie dabigatranu w porównaniu z apiksabanem wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka krwawień, udaru niedokrwiennego czy zgonu a jakichkolwiek przyczyn.
Jaksa 2022 [8]	Obserwacyjne badanie retrospektywne, kohortowe (za pomocą systemu elektronicznej dokumentacji medycznej danych z podstawowej opieki medycznej). Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy rozpoczęli stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu, dabigatranu lub endoksabanu w okresie od VII 2014 do XII 2020 roku w Wielkiej Brytanii.	Apiksaban vs Rywaroksaban <u>Udar:</u> HR=0,93 (95%CI: 0,64; 1,34); p>0,05 <u>Zgon z jakichkolwiek przyczyn:</u> HR=1,03 (95%CI: 0,87; 1,22); p>0,05 <u>Zawał mięśnia sercowego:</u> HR=0,95 (95%CI: 0,54; 1,68); p>0,05 <u>Przejęciowy atak niedokrwienny:</u> HR=1,03 (95%CI: 0,61; 1,72); p>0,05 <u>Poważne krwawienie:</u> HR=0,60 (95%CI: 0,47; 0,75); p<0,05 <u>Złożony punkt końcowy (wystąpienie dusznicy bolesnej, zawału mięśnia sercowego lub/i udaru):</u> HR=0,96 (95%CI: 0,72; 1,27); p>0,05	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia, poważnego krwawienia. Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiązało z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia udaru, zgonu z jakichkolwiek przyczyn, zawału mięśnia sercowego, przejęciowego ataku niedokrwiennego oraz złożonego punktu końcowego.
Atreja 2025 [9]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne (za pomocą elektronicznej dokumentacji medycznej systemu ubezpieczeniowego Medicare/ Medicaid). Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy rozpoczęli	Apiksaban vs Rywaroksaban <u>Udar/ zatorowość systemowa:</u> HR=0,88 (95%CI: 0,84; 0,92); p<0,0001 <u>Udar niedokrwienny:</u> HR=0,94 (95%CI: 0,89; 0,99); p=0,0186 <u>Udar krwotoczny:</u> HR=0,73 (95%CI: 0,66; 0,81); p<0,0001 <u>Zatorowość systemowa:</u> HR=0,61 (95%CI: 0,49; 0,75); p<0,0001	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia, udaru/zatorowości systemowej, udaru niedokrwiennego, jak i krwotocznego, zatorowości

Referencja	Typ badania i populacja	Wyniki	Wnioski
	stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu, dabigatranu lub endoksabanu w okresie od I 2012 do XII 2019 roku w USA.	<u>Poważne krwawienie</u>: HR=0,60 (95%CI: 0,58; 0,61); p<0,0001 <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: HR=0,52 (95%CI: 0,51; 0,54); p<0,0001 <u>Krwotok śródczaszkowy</u>: HR=0,86 (95%CI: 0,81; 0,92); p<0,0001 <u>Inne krwawienia</u>: HR=0,68 (95%CI: 0,63; 0,72); p<0,0001	systemowej, a także poważnego krwawienia, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotoku śródczaszkowego oraz incydentów innych krwawień.
		Apiksaban vs Dabigatran <u>Udar/ zatorowość systemowa</u>: HR=0,88 (95%CI: 0,80; 0,95); p=0,0029 <u>Udar niedokrwieny</u>: HR=0,82 (95%CI: 0,75; 0,90); p<0,0001 <u>Udar krwotoczny</u>: HR=1,41 (95%CI: 1,09; 1,85); p=0,0104 <u>Zatorowość systemowa</u>: HR=0,65 (95%CI: 0,42; 1,02); p=0,0614 <u>Poważne krwawienie</u>: HR=0,76 (95%CI: 0,72; 0,80); p<0,0001 <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: HR=0,63 (95%CI: 0,59; 0,67); p<0,0001 <u>Krwotok śródczaszkowy</u>: HR=1,19 (95%CI: 1,03; 1,39); p=0,0187 <u>Inne krwawienia</u>: HR=1,23 (95%CI: 1,02; 1,47); p=0,0264	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z dabigatranem wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia, udaru/zatorowości systemowej, udaru niedokrwienego, jak i krwotocznego, a także poważnego krwawienia, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotoku śródczaszkowego oraz incydentów innych krwawień.
Aoki 2025 [10]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe. Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy stosowali apiksaban, rywaroksaban lub dabigatran w stałych dawkach od IV 2011 do VI 2018 roku w Japonii.	Apiksaban vs Rywaroksaban <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: HR=0,77 (95%CI: 0,41; 1,47); p=0,43	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem oraz dabigatranem wiązało z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego.
		Apiksaban vs Dabigatran <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: HR=1,16 (95%CI: 0,49; 2,72); p=0,74	
Grymonpre z 2023 [11]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, ogólnokrajowe (za pomocą szpitalnego systemu elektronicznej dokumentacji medycznej i bazy systemu ubezpieczeniowego). Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków w wieku ≥45 lat, którzy	Apiksaban vs Rywaroksaban (standardowe dawki) <u>Udar/ zatorowość systemowa</u>: HR=0,95 (95%CI: 0,87; 1,03); p=0,203 <u>Udar</u>: HR=0,96 (95%CI: 0,87; 1,05); p=0,380 <u>Udar niedokrwieny</u>: HR=0,95 (95%CI: 0,84; 1,08); p=0,459 <u>Zatorowość systemowa</u>: HR=0,89 (95%CI: 0,73; 1,10); p=0,301	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, a także poważnego krwawienia, krwawienia

Referencja	Typ badania i populacja	Wyniki	Wnioski
	rozpoczęli stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu, dabigatranu lub endoksabanu w okresie od I 2013 do I 2019 roku w Belgii.	<u>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</u>: HR=0,97 (95%CI: 0,93; 1,03); p=0,320 <u>Zawał mięśnia sercowego</u>: HR=1,09 (95%CI: 0,95; 1,24); p=0,223 <u>Jakiegokolwiek krwawienia</u>: HR=0,87 (95%CI: 0,84; 0,91); p<0,001 <u>Poważne krwawienie</u>: HR=0,79 (95%CI: 0,75; 0,84); p<0,001 <u>Klinicznie istotne krwawienie niebędące poważnym</u>: HR=0,94 (95%CI: 0,89; 0,99); p=0,040 <u>Krwotok śródczaszkowy</u>: HR=0,87 (95%CI: 0,78; 0,98); p=0,020 <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: HR=0,68 (95%CI: 0,63; 0,73); p<0,001	istotnego klinicznie, krwotoku śródczaszkowego oraz krwawienia z przewodu pokarmowego. Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiązało z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: udaru lub zatorowości systemowej, udaru zarówno niedokrwinnego, jak i krwotocznego, zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz zawału mięśnia sercowego.
		Apiksaban vs Dabigatran <u>Udar/ zatorowość systemowa</u>: HR=1,04 (95%CI: 0,89; 1,21); p=0,644 <u>Udar</u>: HR=1,09 (95%CI: 0,91; 1,29); p=0,346 <u>Udar niedokrwieny</u>: HR=0,97 (95%CI: 0,78; 1,20); p=0,761 <u>Zatorowość systemowa</u>: HR=0,79 (95%CI: 0,55; 1,12); p=0,179 <u>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</u>: HR=1,09 (95%CI: 0,97; 1,22); p=0,160 <u>Zawał mięśnia sercowego</u>: HR=1,01 (95%CI: 0,79; 1,29); p=0,915 <u>Jakiegokolwiek krwawienie</u>: HR=1,03 (95%CI: 0,95; 1,12); p=0,452 <u>Poważne krwawienie</u>: HR=0,99 (95%CI: 0,88; 1,11); p=0,830 <u>Klinicznie istotne krwawienie niebędące poważnym</u>: HR=1,08 (95%CI: 0,97; 1,20); p=0,180 <u>Krwotok śródczaszkowy</u>: HR=0,99 (95%CI: 0,78; 1,25); p=0,926 <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: HR=0,88 (95%CI: 0,75; 1,02); p=0,093	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z dabigatranem wiązało z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: udaru lub zatorowości systemowej, udaru zarówno niedokrwinnego, jak i krwotocznego, zgonu z jakichkolwiek przyczyn, zawału mięśnia sercowego, jakiegokolwiek krwawienia, poważnego krwawienia, krwawienia istotnego klinicznie, krwotoku śródczaszkowego oraz krwawienia z przewodu pokarmowego.
Lau 2023 [12]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, wielośrodkowe (za pomocą systemu elektronicznej dokumentacji medycznej).	Apiksaban vs Rywaroksaban <u>Udar niedokrwieny lub zatorowość systemowa</u>: HR=0,89 (95%CI: 0,78; 1,02); p>0,05 <u>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</u>: HR=1,15 (95%CI: 0,88; 1,50); p>0,05	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem oraz dabigatranem wiązało się z istotnie statystycznie

Referencja	Typ badania i populacja	Wyniki	Wnioski
	Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy rozpoczęli stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu, dabigatranu lub endoksabanu w okresie od I 2010 do XII 2019 roku we Francji, Wielkiej Brytanii, Niemczech oraz USA.	<u>Krwotok śródczaszkowy</u>: HR=0,95 (95%CI: 0,77; 1,18); p>0,05 <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: HR=0,72 (95%CI: 0,66; 0,79); p<0,05 Apiksaban vs Dabigatran <u>Udar niedokrwieny lub zatorowość systemowa</u>: HR=0,96 (95%CI: 0,77; 1,21); p>0,05 <u>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</u>: HR= 1,22 (95%CI: 0,94; 1,60); p>0,05 <u>Krwotok śródczaszkowy</u>: HR=0,87 (95%CI: 0,63; 1,21); p>0,05 <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: HR=0,81 (95%CI: 0,70; 0,94); p<0,05	niższym ryzykiem wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego. Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem lub dabigatranem wiązało z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej, zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz krwotoku śródczaszkowego.
Khan 2023 [13]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe. Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy stosowali apiksaban, rywaroksaban, dabigatran lub warfarynę w Arabii Saudyjskiej.	Apiksaban vs Rywaroksaban <u>Jakiegokolwiek krwawienie</u>: 19,5% vs 30,8% <u>Krwotok śródczaszkowy</u>: 0,0% vs 3,1% <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: 19,5% vs 26,2% Apiksaban vs Dabigatran <u>Jakiegokolwiek krwawienie</u>: 19,5% vs 31% <u>Krwotok śródczaszkowy</u>: 0,0% vs 2,4% <u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u>: 19,5% vs 28,6%	Stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem oraz dabigatranem wiązało się z liczbowo niższym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, krwotoku śródczaszkowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego.
Yilmaz 2022 [14]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe. Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy stosowali apiksaban, rywaroksaban, dabigatran lub endoksaban (także w ramach wtórnej profilaktyki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych) w okresie od 2015 do 2018 roku.	<u>Udar</u>: Apiksaban 2,5 mg: 2 (3%) Apiksaban 5 mg: 8 (6,4%) Rywaroksaban 15 mg: 9 (5,4%) Rywaroksaban 20 mg: 16 (9,2%) Dabigatran 110 mg: 5 (6,5%) Dabigatran 150 mg: 2 (2,6%) <u>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</u>: Apiksaban 2,5 mg: 6 (9%) Apiksaban 5 mg: 5 (4%) Rywaroksaban 15 mg: 12 (7,2%) Rywaroksaban 20 mg: 7 (4,2%) Dabigatran 110 mg: 8 (10,4%) Dabigatran 150 mg: 2 (2,6%) <u>Poważne krwawienie</u>: Apiksaban 2,5 mg: 4 (6%) Apiksaban 5 mg: 1 (0,8%) Rywaroksaban 15 mg: 5 (3%)	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem wysokich, jak i niskich dawek apiksabanu, rywaroksabanu oraz dabigatranu w zakresie ryzyka wystąpienia udaru oraz zatorowości systemowej.

Referencja	Typ badania i populacja	Wyniki	Wnioski
		Rywaroksaban 20 mg: 3 (1,8%) Dabigatran 110 mg: 4 (5,2%) Dabigatran 150 mg: 0	

Ang. *Net clinical outcome*; złożony punkt końcowy: wystąpienie udaru niedokrwinnego, przejściowego ataku niedokrwinnego, zatorowości systemowej, poważnego krwawienia i/lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyn.

Podsumowanie i kluczowe wnioski z zidentyfikowanych badań:

Rywaroksaban vs apiksaban

Analiza wszystkich wyników zidentyfikowanych badań wskazuje na spójną przewagę apiksabanu nad rywaroksabanem w zakresie bezpieczeństwa, a w części badań również w zakresie skuteczności przeciwzakrzepowej:

- liczne duże badania kohortowe (np. Dawwas 2025, Atreja 2025, Grymonpre 2023) wskazują, że apiksaban wiąże się z istotnie niższym ryzykiem udaru niedokrwinnego i/lub zatorowości systemowej w porównaniu z rywaroksabanem;
- kilka badań (np. Kocabaş 2025) pokazało odwrotne wyniki, czyli wyższe ryzyko incydentów zakrzepowych przy apiksabanie, jednak są to mniejsze, specyficzne populacje. Ogólny trend pozostaje korzystniejszy dla apiksabanu;
- większość badań wskazuje brak różnicy między lekami w zakresie ryzyka zawału serca.

Podsumowując, w zakresie skuteczności, większość badań wskazuje na równoważność lub lepsze wyniki apiksabanu (niższe ryzyko udaru/zatorowości), choć istnieją wyjątki związane ze specyficznymi populacjami.

Bezpieczeństwo (krwawienia) – wyniki jednoznacznie wskazują że:

- w badaniach Dawwas 2025, Shurrab 2024, Ingason 2023, Jaksa 2022, Atreja 2025 i Grymonpre 2023 — obejmujących dziesiątki tysięcy pacjentów — rywaroksaban wiąże się z istotnie większym ryzykiem:
 - jakiegokolwiek krwawienia,
 - poważnego krwawienia,
 - krwawienia z przewodu pokarmowego,
 - krwotoku śródczaszkowego.
- przewaga bezpieczeństwa apiksabanu była również obserwowana w okresach krótkoterminowych (90 dni) i rocznych.

Podsumowując, apiksaban ma wyraźnie lepszy profil bezpieczeństwa niż rywaroksaban we wszystkich głównych analizach — obejmujących real-world data z wielu krajów.

Apiksaban vs dabigatran

Skuteczność: apiksaban i dabigatran są porównywalne – większość badań nie wykazuje żadnej istotnej różnicy.

Bezpieczeństwo: brak jednoznacznego zwycięzcy; ogólnie podobny profil bezpieczeństwa.
Tendencje:

- apiksaban: mniej krwawień z przewodu pokarmowego (w części badań),
- dabigatran: czasami mniejsze ryzyko krwotoków śródczaszkowych.

Podsumowując, apiksaban i dabigatran są porównywalne pod względem skuteczności oraz mają zbliżony profil bezpieczeństwa, bez jednoznacznej przewagi klinicznej któregoś z leków.

Ocena RoB2 badania z AKL Yoshimura i wsp. 2017 (ref 1 w AKL)

Tabela 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Yoshimura i wsp. 2017 (Yoshimura A, Iriki Y, Ichiki H, Oketani N, Okui H, Maenosono R, Namino F, Miyata M, Ohishi M. Evaluation of safety and efficacy of periprocedural use of rivaroxaban and apixaban in catheter ablation for atrial fibrillation. J Cardiol. 2017 Jan;69(1):228-235) zgodnie z RoB2.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania <u>Yoshimura i wsp. 2017</u>		
Szczegóły badania:		
Referencja	Badanie Yoshimura i wsp. 2017	
Projekt badania	Badanie z indywidualną randomizacją, przeprowadzone w układzie grup równoległych	
Porównywane interwencje	Interwencja: apiksaban Komparator: rywaroksaban Dodatkowo w badaniu uwzględniono nierandomizowaną kohortę, leczoną warfaryną (kohoty tej nie uwzględniono w ocenie)	
Punkt końcowy oceniany pod kątem ryzyka błędu	Ocena występowania zatorowości mózgowej i hemopericardium	
Określ oceniany wynik liczbowy (w przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy) lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik	Rozdział 13.5 w AKL (Tabela 138 i 139)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	Do oceny efekty wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celek jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	- Artykuł(y) w czasopiśmie zawierające(y) wyniki badania – TAK	
PYTANIA SYGNALIZUJĄCE DLA POSZCZEGÓLNYCH DOMEN NARZĘDZIA ROB2		
Pytanie	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji)
Domena 1 – Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja na podstawie tabeli liczb losowych, ze stratyfikacją ze względu na typ AF	Tak

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania <u>Yoshimura i wsp. 2017</u>		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	brak informacji o ukryciu kodu alokacji	Prawdopodobnie nie
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna uczestników na początku badania były na ogół dobrze zrównoważone pomiędzy grupami	Nie
Ocena ryzyka błędu dla domeny 1		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	Trudny do oceny
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	badanie z podwójnym zamaskowaniem, brak opisu metody, radiologowie nie znali przydziału do poszczególnych terapii.	Nie
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przedzielona pacjentowi w trakcie badania?		Nie
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była Tak/Prawdopodobnie Tak/brak informacji: czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	Nie - Nie dotyczy
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wyniki?	-	Nie - Nie dotyczy
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4. była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	Nie - Nie dotyczy
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	-	Tak
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istniał potencjał znacznego wpływu na wyniki braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przypisani?	-	Nie - Nie dotyczy
Ocena ryzyka błędu dla domeny 2:		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanej interwencji?	-	Nie dotyczy
Domena 3 – brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Opisano przypadki pacjentów, którzy zostali wykluczeni z analizy; niemniej jednak istniały rozbieżności pomiędzy liczbą pacjentów zrandomizowanych do grupy	Prawdopodobnie tak

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania <u>Yoshimura i wsp. 2017</u>		
	leczonej apiksabanem w tekście (niewielka różnica)	
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	Prawdopodobnie nie
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była nie/prawdopodobnie nie: czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	Nie – nie dotyczy
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	Nie – nie dotyczy
Ocena ryzyka błędu dla domeny 3:		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	Nie dotyczy
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	-	Nie
4.2. Czy metody pomiaru punktu końcowego mogły się różnić pomiędzy grupami?	W obu grupach punkt końcowy mierzono w taki sam sposób.	Nie
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	Nie
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była Tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	Nie – nie dotyczy
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	Nie – nie dotyczy
Ocena ryzyka błędu dla domeny 4		Niskie
Opcjonalnie: jeśli jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	Nie dotyczy
Domena 5 – ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasklepione dane?	Nie zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy założeniami w metodyce badania a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których raportowano wyniki.	Raczej Tak
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z....		
5.2.wieku możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji,	-	Raczej nie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Yoshimura i wsp. 2017		
punktów czasowych) w domenie punktu końcowego		
5.3. ...wielu możliwych analiz danych		Raczej nie
Ocena ryzyka błędu dla domeny 5:		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	-	Nie dotyczy
OGÓLNE RYZYKO WYSTĄPIENIA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO:		Pewne zastrzeżenia

2. UZUPEŁNIENIE ODNOŚNIE UWAGI II: „Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono 9 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy”

Agencja zidentyfikowała 9 poniższych referencji spełniających kryteria włączenia do przeglądu, niemniej jednak część z nich była opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych (podczas gdy finalnie z analizy wykluczano referencje opublikowane w postaci abstraktów/posterów; rozdz. 13.2 AKL) lub ich głównym celem nie było bezpośrednie porównanie apiksabanu z komparatorami (a np. tylko zestawienie wyników i/lub porównanie poszczególnych DOAC z np. warfaryną). Niemniej jednak opisano ich wyniki w niniejszym rozdziale, a Critical Appraisal, charakterystykę wyjściową pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 3.4, a ocenę NOS w rozdziale 3.6 (o ile było możliwa do wiarygodnego przeprowadzenia).

- [15] Bradley M.C., Simon A.L., Kolonoski J., Graham D.J., Zhang R., i Connolly J.G. „Comparative Bleeding Risks Among NOAC Users for Nonvalvular Atrial Fibrillation Aged < 65 Years in the Sentinel System”. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (Netherlands)* 33, nr Supplement 2 (2024). 649826561. <https://doi.org/10.1002/pds.5891>.
- [16] Meinert F.M., Dimakos J., Cui Y., Filion K.B., Renoux C., i Douros A. „A Population-Based Assessment of the Use of Oral Anticoagulants and the Risk of Major Bleeding Among Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Treated With Antiarrhythmics”. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (Netherlands)* 33, nr Supplement 2 (2024). 649824749. <https://doi.org/10.1002/pds.5891>.
- [17] Meinert FM, Dimakos J, Cui Y, Filion KB, Renoux C, i Douros A. „Comparative effectiveness and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation using antiarrhythmic drugs: An international cohort study.” *Br J Clin Pharmacol (England)*, advance online publication, 2025. <https://doi.org/10.1002/bcp.70391>.
- [18] Meinert F.M., Dimakos J., Cui Y., Filion K.B., Renoux C., i Douros A. „Concomitant Use of Direct Oral Anticoagulants and Pharmacokinetically-Interacting Antiarrhythmics and the Risk of Major Bleeding in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Population-Based Cohort Study”. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (Netherlands)* 33, nr Supplement 2 (2024). 649824060. <https://doi.org/10.1002/pds.5891>.
- [19] Meinert FM, Dimakos J i in. Concomitant use of direct oral anticoagulants and interacting antiarrhythmic drugs and the risk of stroke and bleeding among patients with non-valvular atrial fibrillation: a multinational cohort study. *BMC Med.* 2025 Oct 28;23(1):592. doi: 10.1186/s12916-025-04464-6.
- [20] Nemola G., Godino C., Cozzani G., et al. „BASELINE CHARACTERISTICS and 3-YEAR OUTCOME of NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS TREATED with the FOUR DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS”. *Giornale Italiano di Cardiologia (Netherlands)* 24, nr 10 Supplement 1 (2023): e55. 649256532.

- [21] O'Shea M.P., Yusuf A., Habib E., et al. „Echocardiographic hemodynamics correlate with differences in DOAC-specific bleeding and stroke rates in nonvalvular atrial fibrillation”. *BMC Cardiovascular Disorders (United Kingdom)* 25, nr 1 (2025): 774. 2040844075. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-05239-w>.
- [22] Srivastava M, Gulia A, Patel KK, Upadhyay AD, Vibha D, i Kumar P. „Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis of randomized trials.” *Indian Heart J (India)*, advance online publication, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2025.12.002>.
- [23] Wang X., Sin C.F., Teo K.C., et al. „Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in the oldest old atrial fibrillation patients with recent ischaemic stroke”. *Hong Kong Medical Journal (Netherlands)* 29, nr 5 Supplement 5 (2023): 28. 648996332.”

2.1. Badanie Bradley i wsp. 2024 [15]

Celem retrospektywnego badania kohortowego Bradley i wsp. 2024 [15] było porównanie ryzyka dużych krwawień zewnątrzczaszkowych, krwawień z przewodu pokarmowego i krwotoku śródczaszkowego u pacjentów stosujących NOAC z powodu niezastawkowego migotania przedsionków w wieku < 65 lat, na podstawie danych z systemu Sentinel FDA.

Współczynniki ryzyka (HR) i 95% przedziały ufności (CI) oszacowano dla każdego punktu końcowego z zastosowaniem odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia leczenia (ang. inverse probability of treatment weighted; IPTW) dla porównania parami: rywaroksabanu z apiksabanem, rywaroksabanu w z dabigatranem, dabigatranu z apiksabanem.

Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z badania wyodrębnione dla apiksabanu względem komparatorów.

Wyniki badania:

Porównując rywaroksaban i apiksaban, zidentyfikowano odpowiednio 57 932 i 96 057 użytkowników, z czego 28% stanowiły kobiety o średniej wieku 56 lat. Porównując dabigatran i apiksaban, zidentyfikowano odpowiednio 20 163 i 96 668 użytkowników, z czego 28% stanowiły kobiety o średniej wieku 56 lat.

Stosowanie rywaroksabanu w porównaniu ze stosowaniem apiksabanu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem:

- dużych krwawień zewnątrzczaszkowych (HR=1,92, 95% CI [1,54, 2,39]);
- krwawienia z przewodu pokarmowego (HR=1,91, 95% CI [1,56, 2,34]);
- krwotoku wewnątrzczaszkowego (HR=1,63, 95% CI [0,99, 2,70]) [wynik nieistotny statystycznie].

Stosowanie dabigatranu w porównaniu ze stosowaniem apiksabanu wiązało się z nieistotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem:

- dużych krwawień zewnątrzczaszkowych (HR=1,34, 95% CI [0,88, 2,05]);
- krwawienia z przewodu pokarmowego (HR=1,22, 95% CI [0,82, 1,81]);
- krwotoku wewnątrzczaszkowego (HR=1,43, 95% CI [0,58, 3,52]).

Wnioski: Wśród pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w wieku < 65 lat leczonych standardową dawką leków NOAC, rywaroksaban i dabigatran wiązały się z mniej korzystnym profilem bezpieczeństwa niż apiksaban.

Ograniczenia:

- badanie opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego ze szczątkowymi danymi o metodyce i charakterystyce wyjściowej pacjentów;
- brak informacji o czynnikach ryzyka udaru czy zatorowości systemowej u pacjentów;
- badanie retrospektywne, kohortowe.

2.2. Badanie Meinert i wsp. 2025a [17], [16]

Celem wieloośrodkowego, kohortowego badania populacyjnego Meinert i wsp. 2025a [17], [16] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DOAC w porównaniu z antagonistami witaminy K (VKA) u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy stosują jednocześnie leki antyarytmiczne.

Wykorzystano dane z brytyjskiego systemu Clinical Practice Research Datalink (CPRD) oraz dane z wniosków administracyjnych Quebecu Canadian Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), i utworzono dwie kohorty pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy rozpoczęli leczenie DOAC lub VKA w trakcie stosowania leków przeciwyrtmicznych (w latach 2011–2020). Stosując definicję ekspozycji w trakcie leczenia, oceniono ryzyko udaru niedokrwienego i poważnego krwawienia związane z DOAC w porównaniu z VKA. Modelem proporcjonalnego ryzyka Coxa oszacowano współczynniki ryzyka (HR) i 95% przedziały ufności (CI) po zastosowaniu metody odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia leczenia (ang. inverse-probability-of-treatment-weighting; IPTW). Dane z obu ośrodków zagregowano za pomocą modeli efektów losowych. Analizy wtórne oceniały modyfikację miary efektu w zależności od stosowania poszczególnych DOAC i rodzaju leków przeciwyrtmicznych (wchodzących w interakcje lub niewchodzących w interakcje). W badaniu wzięło udział 44 435 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których rozpoczęto leczenie DOAC (apiksabanem, rywaroksabanem, edoksabanem, dabigatranem; n = 29 071) lub VKA (n = 15 364), w trakcie stosowania leków przeciwyrtmicznych.

Zdecydowaną większość wyzyskanych w badaniu wyników przedstawiono dla porównania kohort stosujących łącznie leki DOAC względem VKA. Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z badania wyodrębnione dla apiksabanu i komparatorów.

Badanie opisano przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej [17], uwzględniającej najwięcej pacjentów. W abstrakcie konferencyjnym [16] przedstawiono wyniki jedynie z ośrodka CPRD,

dla mniejszej liczby pacjentów a ponadto nie wyodrębniono żadnych wyników dla apiksabanu i komparatorów.

Wyniki badania:

Stosowanie apiksabanu wiązało się z korzystniejszymi wynikami zarówno w przypadku udaru niedokrwinnego (apiksaban: skumulowany HR=0,67; 95% CI, 0,53; 0,86; I² = 0% / rywaroksaban: skumulowany HR=0,94; 95% CI, 0,76; 1,16; I² = 0%), jak i poważnego krwawienia (apiksaban: skumulowany HR, 0,71; 95% CI, 0,63; 0,81; I² = 74% / rywaroksaban: skumulowany HR, 1,02; 95% CI, 0,92; 1,13; I² = 0%) niż rywaroksabanu.

Wnioski: Apiksaban ma korzystniejszy od rywaroksabanu stosunek skuteczności do bezpieczeństwa wśród pacjentów z NVAF stosujących jednocześnie leki antyarytmiczne.

Ograniczenia:

- badanie obserwacyjne;
- celem badania było porównanie stosowania DOAC (jako grupy leków) względem VKA; nie dokonano bezpośredniego porównania poszczególnych DOAC pomiędzy sobą, a jedynie zestawienia wyników w ograniczonym zakresie dla dwóch najczęściej stosowanych DOAC.

2.3. Badanie Meinert i wsp. 2025b [19], [18]

Celem wieloośrodkowego, kohortowego badania populacyjnego Meinert i wsp. 2025b [19], [18] była ocena kliniczna skutków farmakokinetycznych interakcji między DOAC a wybranymi lekami antyarytmicznymi — zarówno pod względem skuteczności (zapobieganie udarom), jak i bezpieczeństwa (ryzyko krwawień), w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

Wykorzystano dane z brytyjskiego systemu Clinical Practice Research Datalink (CPRD) oraz dane z wniosków administracyjnych Quebecu Canadian Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), gromadząc dwie kohorty pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy rozpoczęli leczenie DOAC i dołączyli leki przeciwyarytmiczne. Oceniono ryzyko udaru niedokrwinnego i poważnego krwawienia związane z jednoczesnym stosowaniem DOAC i wchodzących w interakcje leków przeciwyarytmicznych (amiodaron, diltiazem, dronedaron, werapamil) w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem DOAC i niewchodzących w interakcje leków przeciwyarytmicznych (flekainid, propafenon, sotalol), stosując definicję ekspozycji w trakcie leczenia. Modele Coxa pozwoliły uzyskać współczynniki ryzyka (HR) z 95% CI po zastosowaniu metody odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia leczenia (ang. inverse-probability-of-treatment-weighting; IPTW). Dane z obu ośrodków zagregowano stosując modele efektów losowych. Analizy wtórne stratyfikowano według wieku, płci i poszczególnych DOAC. W analizie uwzględniono łącznie 54 078 pacjentów, spośród których 48% stosowało apiksaban, 12% - dabigatran, 2% - edoksaban i 38% rywaroksaban.

Zdecydowaną większość wyzyskanych w badaniu wyników przedstawiono dla porównania kohort stosujących leki przeciwaritmiczne wchodzące w interakcje względem niewchodzących w interakcje. Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z badania wyodrębnione dla apiksabanu i komparatorów.

Badanie opisano przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej [19], uwzględniającej największą liczbę pacjentów. W abstrakcie konferencyjnym [18] przedstawiono wyniki jedynie z ośrodka CPRD, dla mniejszej liczby pacjentów a ponadto nie wyodrębniono żadnych wyników dla apiksabanu i komparatorów.

Wyniki badania:

W analizie wtórnej nie stwierdzono istotnego wpływu zastosowanych DOAC:

- apiksabanu (HR [95% CI]=0,99 [0,78; 1,26]);
- rywaroksabanu (HR [95% CI]=0,91 [0,70; 1,19]);

na ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego w populacji ogólnej, natomiast stwierdzono istotny wpływ na ryzyko poważnych krwawień:

- apiksaban (HR [95% CI]=1,32 [1,15; 1,51]);
- rywaroksaban (HR [95% CI]=1,31 [1,15; 1,50]).

Ograniczenia:

- badanie obserwacyjne;
- celem badania była ocena wpływu jednoczesnego stosowania DOAC (jako grupy leków) i wybranych leków antyarytmicznych; nie dokonano bezpośredniego porównania poszczególnych DOAC pomiędzy sobą, a jedynie zestawienia wyników w ograniczonym zakresie dla dwóch najczęściej stosowanych DOAC.

2.4. Badanie Nemola i wsp. 2023 [20]

Celem jednoośrodkowego, obserwacyjnego, retrospektywnego badania Nemola i wsp. 2023 [20] była ocena cech klinicznych i długoterminowych wyników leczenia za pomocą DOAC w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, w warunkach rzeczywistych. Pacjenci (finalnie N=684) byli leczeni DOAC: 174 (23%) - dabigatranem, 175 (23%) - apiksabanem, 190 (25%) - rywaroksabanem i 214 (29%) - edoksabanem (brak danych na temat dawkowania leków).

Wyniki badania

W czasie 3-letniej obserwacji u 20 pacjentów (2,7%) wystąpiło układowe zdarzenie zakrzepowozatorowe bez istotnych różnic między czterema lekami DOAC. W tym samym okresie u 26 pacjentów (3,6%) wystąpiło poważne krwawienie zgodne z kryteriami ISTH, co było bardziej statystycznie skorelowane z edoksabanem (6,1%) ($p = 0,038$). Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-

zatorowych lub poważnych krwawień była wyższa w grupie edoksabanu (10%) w porównaniu z pozostałymi DOAC ($p = 0,014$).

Wnioski: Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie częstości występowania układowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych pomiędzy poszczególnymi DOAC.

Ograniczenia:

- badanie opublikowane jedynie w postaci abstraktu, brak szczegółowych danych dotyczących jego metodyki, dokładnej charakterystyki wyjściowej chorych, czy dawekowań stosowanych leków;
- szczątkowe wyniki porównania apiksabanu z komparatorami.

2.5. Badanie O'Shea i wsp. 2025 [21]

Celem retrospektywnego, kohortowego badania O'Shea i wsp. 2025 [21] była ocena zależności między wyborem doustnego antykoagulantu (DOAC) a ryzykiem krwawień oraz udarów, z uwzględnieniem parametrów echokardiograficznych, takich jak:

- ciśnienie skurczowe w prawej komorze (ang. Right Ventricular Systolic Pressure; RVSP)
- frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. Left Ventricular Ejection Fraction; LVEF).

Do analizy włączano pacjentów z niezastawkowym z migotaniem przedsionków otrzymujących DOAC (finalnie: apiksaban, rywaroksaban lub dabigatran), którzy mieli co najmniej dwie wizyty w dowolnym ośrodku Mayo Clinic, w okresie od stycznia 2001 do grudnia 2017. W finalnej analizie uwzględniono 2308 chorych; nie podano dawekowań stosowanych leków, przy czym wskazano, że większość pacjentów stosowała standardowe dawki.

Wieloczynnikowe modele regresji dla wskaźników krwawień opracowano, stosując podejście analityczne, które uwzględnia czynniki zakłócające u uczestników, którzy przeszli echokardiogram, a także uwzględniono interakcje dla wyboru DOAC. Szacunki specyficzne dla warstwy zostały obliczone za pomocą obliczeń liniowych.

Wyniki badania:

Tabela 3. Współczynniki HR dla częstości krwawień u osób z NVAF w zależności od wyboru DOAC, obliczone za pomocą wieloczynnikowej regresji Cox'a z uwzględnieniem bieżącego wieku i wielu czynników zakłócających*. Współczynniki specyficzne dla warstwy są uwzględnione w kolejnym modelu z interakcją dla wyboru RVSP i DOAC za pomocą obliczeń liniowych [21].

Apiksaban HR [95% CI]	Wartość p	Rywaroksaban HR [95% CI]	Wartość p	Dabigatran HR [95% CI]	Wartość p
A: Estymacje bez uwzględnienia interakcji					
1,00		1,41 [1,04; 1,90)	0,027	1,19 [0,82; 1,72]	0

Apiksaban HR [95% CI]	Wartość p	Rywaroksaban HR [95% CI]	Wartość p	Dabigatran HR [95% CI]	Wartość p
B: Z interakcją RVSP i DOAC, odniesienie: Apiksaban przy prawidłowym RVSP					
1,00		1,21 [0,80; 1,83]	0,367	0,97 [0,55; 1,69]	0,901
1,13 [0,72; 1,76]	0,597	1,55 [0,89; 2,72]	0,125	1,13 [0,57; 2,22]	0,730
1,09 [0,68; 1,72]	0,728	2,02 [1,25; 3,26]	0,004	2,16 [1,17; 4,00]	
C: Zmiana HR w obrębie każdego DOAC przy wzroście RVSP					
1,00		1,00		1,00	
1,13 [0,72; 1,76]	0,597	1,28 [0,72; 2,28]	0,396	1,17 [0,53; 2,59]	0,703
1,09 [0,68; 1,72]	0,728	1,67 [1,01; 2,75]	0,044	2,24 [1,06; 4,73]	
D: Zmiana HR między DOAC w każdej kategorii wzrostu RVSP					
1,00		1,21 [0,80; 1,83]	0,367	0,97 [0,55; 1,69]	0,901
1,00		1,38 [0,75; 2,54]	0,306	1,00 [0,48; 2,07]	0,999
1,00		1,86 [1,09; 3,19]	0,024	1,99 [1,02; 3,88]	0,042

*Zmiennymi w modelu były: płeć, dawka DOAC, stadium przewlekłej choroby nerek (CKD), wywiad krwawienia z przewodu pokarmowego, frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), obecność trzepotania przedsionków lub napadowego migotania przedsionków, cukrzyca, rasa inna niż biała oraz ciśnienie skurczowe prawej komory (RVSP).

Tabela 4. Współczynnik HR dla krwawienia u osób z NVAF stosujących DOAC. Stratyfikacja według wyboru DOAC, obliczona metodą wieloczynnikowej regresji Coxa, z kontrolą wieku oraz współzmiennych. Szacunki specyficzne dla podgrup uwzględniają interakcję frakcji wyrzutowej i DOAC [21].

	Apiksaban HR [95% CI]	Wartość p	Rywaroksaban HR [95% CI]	Wartość p	Dabigatran HR [95% CI]	Wartość p
A: Estymacje bez interakcji						
	1,00		1,41 [1,04; 1,90]	0,027	1,19 [0,82; 1,72]	0,359
B: Estymacje z interakcją frakcji wyrzutowej i DOAC						
Frakcja wyrzutowa	1,00		1,44 [1,03; 2,00]	0,032	1,12 [0,73; 1,73]	0,595
	1,16 [0,60; 2,24]	0,664	1,33 [0,63; 2,80]	0,453	1,10 [0,34; 3,51]	0,875
	1,18 [0,66; 2,11]	0,580	1,68 [0,84; 3,39]	0,145	2,02 [0,97; 4,23]	0,062

*Zmienne: płeć, dawka DOAC, CKD, wywiad GI bleed, EF, trzepotanie lub napadowe AF, cukrzyca, rasa inna niż biała, RVSP.

Tabela 5. Współczynniki HR dla częstości krwawień z przewodu pokarmowego u osób z NVAF stosujących DOAC. Stratyfikacja według wyboru DOAC, obliczona metodą wieloczynnikowej regresji Cox'a, kontrolującej wiek oraz współzmiennie. Szacunki specyficzne dla podgrup obejmują interakcję RVSP i wybór DOAC [21].

Apiksaban HR [95% CI]	Wartość p	Rywaroksaban HR [95% CI]	Wartość p	Dabigatran HR [95% CI]	Wartość p
A: Estymacje bez interakcji					
1,00		1,32 [0,90; 1,92]	0,157	1,12 [0,70; 1,81]	0,637
B: Interakcja RVSP i DOAC ; odniesienie: Apiksaban, RVSP prawidłowe					
1,00		0,91 [0,55; 1,52]	0,720	0,79 [0,41; 1,56]	0,504
0,60 [0,30; 1,18]	0,137	1,42 [0,70; 2,86]	0,332	1,03 [0,47; 2,26]	0,936
1,01 [0,55; 1,85]	0,966	1,95 [1,03; 3,70]	0,041	1,68 [0,69; 4,07]	0,254
C: Zmiany HR w obrębie DOAC przy wzroście RVSP					
1,00		1,00		1,00	
0,60 [0,30; 1,18]	0,137	1,55 [0,73; 3,29]	0,248	1,30 [0,51; 3,29]	0,581
1,01 [0,55; 1,85]	0,966	2,14 [1,07; 4,29]	0,032	2,11 [0,76; 5,85]	0,152
D: Zmiany HR między DOAC w każdej kategorii RVSP					
1,00		0,91 [0,55; 1,52]	0,720	0,79 [0,41; 1,56]	0,504
1,00		2,37 [1,00; 5,62]	0,051	1,73 [0,68; 4,41]	0,254
1,00		1,93 [0,91; 4,07]	0,086	1,65 [0,63; 4,33]	0,305

*Zmienne obejmują: płeć, dawkę DOAC, stadium CKD, krwawienie z przewodu pokarmowego w przeszłości, frakcję wyrzutową lewej komory oraz RVSP.

Tabela 6. Współczynnik HR dla krwawienia z przewodu pokarmowego u osób z NVAF stosujących DOAC, ze stratyfikacją według wybranego DOAC, obliczony metodą wieloczynnikowej regresji Coxa, z kontrolą wieku oraz współzmiennych. Szacunki specyficzne dla podgrup uwzględniają interakcję frakcji wyrzutowej i DOAC [21].

	Apiksaban HR [95% CI]	Wartość p	Rywaroksaban HR [95% CI]	Wartość p	Dabigatran HR [95% CI]	Wartość p
A: Estymacje bez interakcji						
	1,00		1,32 [0,90; 1,92]	0,157	1,12 [0,70; 1,81]	0,637
B: Estymacje z interakcją parametrów frakcji wyrzutowej i DOAC						
Frakcja wyrzutowa	1,00		1,22 [0,79; 1,86]	0,369	1,02 [0,58; 1,78]	0,945
	1,47 [0,63; 3,44]	0,379	1,61 [0,63; 4,09]	0,318	0,77 [0,12; 5,62]	0,795
	1,15 [0,53; 2,49]	0,730	2,85 [1,17; 6,92]	0,021	2,47 [1,08; 5,66]	0,032

*zmienne obejmują płeć, zastosowaną dawkę, stadium przewlekłej choroby nerek, historię krwawienia z przewodu pokarmowego, frakcję wyrzutową i RVSP.

Tabela 7. Współczynnik HR dla krwawienia wewnątrzczaszkowego u osób z NVAF stosujących DOAC, ze stratyfikacją według wyboru DOAC, obliczony za pomocą dwuwymiarowej regresji Coxa z uwzględnieniem bieżącego wieku. Oszacowania specyficzne dla danej warstwy są uwzględnione w kolejnym modelu z dodatkowymi parametrami interakcji dla kategorii RVSP i wyboru DOAC, obliczonymi za pomocą obliczeń liniowych [21].

	Apiksaban HR [95% CI]	Wartość p	Apiksaban HR [95% CI]	Wartość p	Apiksaban HR [95% CI]	Wartość p
A: Estymacje bez interakcji						
	1,00		0,57 [0,15; 2,15]	0,400	2,24 [0,81; 6,18]	0,109
B: Estymacje z interakcją parametrów RVSP i DOAC						
RVSP	1,00		0,95 [0,16; 5,69]	0,955	3,77 [0,84; 16,92]	0,083
	1,26 [0,21; 7,61]	0,803	1,24 [0,13; 11,97]	0,852	1,73 [0,18; 16,87]	0,637

	2,96 [0,58; 15,11]	0,192	**		5,36 [0,86; 33,38]	0,072
--	--------------------	-------	----	--	--------------------	-------

Tabela 8. Współczynnik HR w zależności od wyboru DOAC, obliczony za pomocą wieloczynnikowej regresji Coxa z uwzględnieniem obecnego wieku i wielu czynników zakłócających*. Współczynniki specyficzne dla poszczególnych warstw zostały uwzględnione w kolejnym modelu z interakcją dla RVSP i wyboru DOAC za pomocą obliczeń liniowych [21].

Apiksaban HR [95% CI]	Wartość p	Rywaroksaban HR [95% CI]	Wartość p	Rywaroksaban HR [95% CI]	Wartość p
A: Estymacje bez interakcji					
1,00		0,63 [0,34 ; 1,18]	0,149	1,06 [0,53 ; 2,09]	0,876
B: Z interakcją RVSP i DOAC, odniesienie: Apiksaban przy prawidłowym RVSP					
1,00		0,65 [0,26 ; 1,63]	0,363	1,11 [0,42 ; 2,92]	0,827
1,98 [0,91 ; 4,34]	0,086	2,18 [0,83 ; 5,72]	0,114	1,46 [0,41 ; 5,13]	0,559
2,54 [1,11 ; 5,80]	0,027	0,58 [0,12 ; 2,73]	0,491	4,40 [1,21 ; 16,04]	0,025
C: Zmiana HR w obrębie każdego DOAC przy wzroście RVSP					
1,00		1,00		1,00	
1,98 [0,91 ; 4,34]	0,086	3,33 [1,12 ; 9,88]	0,030	1,31 [0,32 ; 5,31]	0,560
2,54 [1,11 ; 5,80]	0,027	0,89 [0,17 ; 4,56]	0,887	3,95 [0,94 ; 16,72]	0,062
D: Zmiana HR między DOAC w każdej kategorii wzrostu RVSP					
1,00		0,65 [0,26 ; 1,63]	0,363	1,11 [0,42 ; 2,92]	0,827
1,00		1,10 [0,41 ; 2,97]	0,854	0,73 [0,20 ; 2,68]	0,639
1,00		0,23 [0,05 ; 1,08]	0,063	1,73 [0,46 ; 6,52]	0,416

*zmienne obejmują płeć, kategorię RVSP, wskazaną dawkę, stadium przewlekłej choroby nerek, POChP, napadowe migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków.

Łącznie 235 uczestników doświadczyło co najmniej jednego poważnego epizodu krwawienia w ciągu 4945,28 osobołat (średni czas obserwacji 2,14 roku). Częstość pierwszego poważnego krwawienia wyniosła 4,75 (4,18l 5,40) krwawień na 100 osobołat. Nie stwierdzono różnic w częstości krwawień pomiędzy wybranymi lekami DOAC w analizie niekorygowanej (HR rywaroksabanu 1,22 [0,93; 1,61], $p = 0,155$; HR dabigatranu 1,03 [0,72; 1,47], $p = 0,890$ w porównaniu z apiksabanem). Zmienne związane z częstością pierwszego poważnego krwawienia obejmowały kategorię wiekową, wskazaną dawkę DOAC, stadium przewlekłej choroby nerek, krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie oraz RVSP. Zmienne, które zmieniały związek między wyborem DOAC a częstością krwawień o skumulowaną różnicę bezwzględną $\geq 2\%$ dla dabigatranu i rywaroksabanu w porównaniu z apiksabanem, zidentyfikowano za pomocą regresji dwuczynnikowej Coxa. Zidentyfikowanymi czynnikami zakłócającymi były: płeć, wskazana dawka, historia krwawienia z przewodu pokarmowego w związku z klirensiem kreatyniny, przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny, kategoria frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), trzepotanie przedsionków, napadowe migotanie przedsionków, cukrzyca oraz pochodzenie etniczne inne niż białe.

Opracowano wieloczynnikowy model regresji Coxa, uwzględniający aktualny wiek pacjenta oraz zmienne a priori i zmienne zakłócające. Na jego podstawie wykazano 41% wzrost krwawienia w przypadku rywaroksabanu w porównaniu z apiksabanem (HR [85% CI]=1,41 [1,04; 1,90], $p = 0,027$) oraz

statystycznie nieistotny trend w kierunku zwiększonego krwawienia w przypadku dabigatranu (HR 1,19 [0,82; 1,72], $p = 0,359$).

Opracowano drugi model, uwzględniający powyższe zmienne i interakcje dla RVSP. Zaobserwowano tendencję do zwiększonego krwawienia wraz ze wzrostem RVSP u osób przyjmujących dabigatran i rywaroksaban, ale nie apiksaban. U osób z prawidłowym RVSP nie było różnicy w częstości krwawienia pomiędzy DOAC. U osób z $RVSP \geq 45$ mmHg częstość krwawienia była prawie dwukrotnie wyższa u osób przyjmujących rywaroksaban (HR 1,86 [1,09 do 3,19], $p = 0,024$) i dabigatran (HR 1,99 [1,02 do 3,88], $p = 0,042$). Opracowano trzeci model z interakcją dla wybranego DOAC i LVEF. Nie odnotowano statystycznie istotnych trendów.

Podobne podejście modelowe zastosowano w przypadku krwawienia z przewodu pokarmowego. Opracowany model uwzględniał aktualny wiek, płeć, zastosowaną dawkę, krwawienie z przewodu pokarmowego, kategorię RVSP, stadium przewlekłej choroby nerek oraz kategorię LVEF. Odnotowano 153 zdarzenia w okresie 5165,12 osobołat, ze wskaźnikiem 2,96 (2,53 do 3,47) krwawień z przewodu pokarmowego na 100 osobołat (średni czas obserwacji 2,23 roku). W skorygowanym modelu nie stwierdzono istotnej różnicy między wyborem DOAC a częstością krwawień z przewodu pokarmowego. Uwzględniając interakcję między wyborem DOAC a częstością krwawień, uzyskano istotne dowody na modyfikację efektu wraz ze wzrostem częstości krwawień wraz ze wzrostem RVSP dla dabigatranu i rywaroksabanu, ale nie dla apiksabanu. Istniały również silne dowody na interakcję z frakcją wyrzutową: u osób ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, które przyjmowały rywaroksaban lub dabigatran, krwawienia z przewodu pokarmowego występowały ponad dwukrotnie częściej niż u osób przyjmujących apiksaban.

Odnotowano 18 krwawień śródczaszkowych w ciągu 5440,81 osobołat. Częstość występowania krwawień śródczaszkowych wynosiła 0,33 (0,21–0,53) na 100 osobołat (średni czas obserwacji 2,36 roku). Nie zaobserwowano wyraźnego wzorca różnic w częstości krwawień pomiędzy grupami pacjentów z wybranymi DOAC i RVSP.

Zaobserwowano 68 incydentów udaru mózgu w ciągu 3977,16 osobołat (średni czas obserwacji: 1,72 roku). Wskaźnik występowania udaru mózgu wyniósł 1,71 (1,35 do 2,17) na 100 osobołat. Zmienne związane z częstością występowania udaru mózgu obejmowały kategorię dawkowania DOAC, hiperlipidemię i RVSP. Zmienne, które zmieniały związek między wyborem DOAC a częstością występowania udaru mózgu, obejmowały kategorię dawkowania, trzepotanie przedsionków, napadowe migotanie przedsionków, stadium przewlekłej choroby nerek, płeć, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, RVSP i masę ciała. Po uwzględnieniu czynników zakłócających zaobserwowano nieistotny statystycznie trend w kierunku niższej częstości występowania udaru mózgu u osób przyjmujących rywaroksaban (HR=0,63 [0,34; 1,18], $p = 0,149$) w porównaniu z apiksabanem. Nie było różnicy w częstości występowania udarów mózgu pomiędzy dabigatranem i apiksabanem (HR=1,06 [0,53; 2,09],

$p = 0,876$). Po uwzględnieniu interakcji pomiędzy wyborem DOAC a RVSP, zaobserwowano wzrost częstości występowania udaru mózgu z $RVSP \geq 45$ mmHg u osób przyjmujących apiksaban ($HR=2,54$ [1,11; 5,80], $p = 0,027$) i dabigatran ($HR=3,95$ [0,94; 16,72], $p = 0,062$) w porównaniu z osobami przyjmującymi ten sam lek przeciwzakrzepowy z $RVSP < 35$ mmHg.

Podsumowanie: Podwyższone RVSP wiąże się z nadmiernym krwawieniem u pacjentów przyjmujących rywaroksaban i dabigatran, ale nie apiksaban, po uwzględnieniu czynników zakłócających.

Ograniczenia:

- badanie retrospektywne, kohortowe;
- głównym celem była ocena zależności między wyborem doustnego antykoagulantu (DOAC) a ryzykiem krwawień oraz udarów, z uwzględnieniem parametrów echokardiograficznych, a w dalszej kolejności – porównanie poszczególnych DOAC.

2.6. Badanie Wang i wsp. 2023 [23]

W badaniu Wang i wsp. 2023 [23] korzystając z elektronicznej bazy danych medycznych w Hongkongu, zidentyfikowano pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy byli hospitalizowani z powodu ostrego udaru niedokrwinnego/przejdściowego ataku niedokrwinnego i mieli w wywiadzie migotanie przedsionków lub nowo zdiagnozowane migotanie przedsionków w latach 2016–2020. Do oceny powiązań różnych strategii przeciwzakrzepowych (DOAC, leki przeciwplatekcyjne, brak terapii przeciwkrzepliwych) przy wypisie ze szpitala z klinicznymi działaniami niepożądanymi zastosowano modele regresji ryzyka konkurencyjnego i proporcjonalnego ryzyka Coxa.

W badaniu wzięto uwzględniono łącznie 1725 pacjentów w wieku ≥ 85 lat, przy czym nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej chorych, dawekowań leków jak również liczby pacjentów stosujących poszczególne strategie terapeutyczne.

Z uwagi na cel analizy klinicznej poniżej opisano jedynie wyniki odnoszące się do porównania apiksabanu z komparatorami.

Wyniki badania

Wykazano, że apiksaban istotnie statystycznie zmniejszył ryzyko:

- udaru niedokrwinnego/zatorowości systemowej ($aHR=0,49$, 95% CI: 0,31; 0,77);
- poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) ($aHR=0,68$, 95% CI: 0,52; 0,89)

w porównaniu z rywaroksabanem.

Wnioski: Apiksaban może być preferowanym wyborem względem rywaroksabanu w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków w podeszłym wieku.

Ograniczenia badania:

- brak informacji czy pacjenci mieli niezastawkowe migotanie przedsionków;
- badanie opublikowane jedynie w postaci abstraktu, brak szczegółowych danych dotyczących jego metodyki, charakterystyki wyjściowej chorych, czy dawekowań stosowanych leków.

2.7. Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową Srivastava i wsp. 2025 [22]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową Srivastava i wsp. 2025 [22] była ocena i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków z grupy DOAC z VKA u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Przeszukane bazy danych: PubMed, Cochrane Library, EMBASE, z zastosowaniem słów kluczowych dla populacji i interwencji, do dnia 31 października 2024 roku. Dodatkowo przeanalizowano ręcznie referencje innych przeglądów systematycznych oraz zidentyfikowanych badań.

Kryteria włączenia badań:

- Populacja (P): Dorośli ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków;
- Interwencja (I): Podawanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC) lub antagonistów witaminy K (VKA), raz lub dwa razy dziennie;
- Komparator (C): Dowolna inna grupa leczona DOAC lub VKA;
- Oceniane punkty końcowe (O): Udar niedokrwienny (IS) lub zatorowość systemowa (SE), udar krwotoczny (HS), poważne krwawienie (MB) i śmiertelność z dowolnej przyczyny;
- Projekt badania (S): Randomizowane badania kliniczne.

Kryteria wykluczenia badań:

- badania nieoryginalne, takie jak artykuły przeglądowe, artykuły redakcyjne, listy, streszczenia konferencyjne, rozprawy, opisy przypadków i serie przypadków;
- badania nieraportujące wyników związanych z ryzykiem udaru lub powiązanych punktami końcowymi;
- badania przedkliniczne z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
- zduplikowane publikacje lub nakładające się źródła danych.

Metodyka meta-analizy sieciowej: Przeprowadzono meta-analizę sieciową z zastosowaniem podejścia bayesowskiego w celu oszacowania ilorazów szans (OR) z 95% przedziałami wiarygodności (CrI).

Wyniki:

Włączono 43 badania randomizowane w tym 30 w populacji pacjentów z zastawkowym i 13 badań w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. W badaniach tych porównywano cztery leki DOAC — dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban — z VKA lub innymi lekami DOAC.

Analizy przeprowadzono oddzielnie dla populacji z zastawkowym migotaniem przedsionków, niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) i łącznie dla wszystkich chorych. Najwięcej bezpośrednich porównań przeprowadzono między DOAC i VKA, z mniejszą liczbą badań porównawczych między poszczególnymi DOAC.

Należy zaznaczyć, że w subpopulacji z niezastawkowym migotaniem przedsionków, tj. populacji stanowiącej bezpośredni cel analizy klinicznej, w opracowaniu Srivastava i wsp. 2025 [22] nie przedstawiono wyników dla apiksabanu (nie uwzględniono tego leku w sieci).

W związku z powyższym poniżej przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej Srivastava i wsp. 2025 [22] w populacji mieszanej pacjentów z migotaniem zastawkowym i niezastawkowym przedsionków.

Udar niedokrwienny (IS)/zatorowość systemowa (SE)

Spośród ocenianych leków dabigatran wykazał największą redukcję ryzyka w przypadku IS/SE (OR: 0,77; 95% CrI: 0,68–0,87), a następnie apiksaban (OR: 0,81; 95% CrI: 0,73–0,90) i rywaroksaban (OR: 0,87; 95% CrI: 0,79–0,96), przy czym wszystkie te leki wykazały statystycznie istotne korzyści w porównaniu z VKA.

Udar krwotoczny

Wszystkie cztery DOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) istotnie statystycznie zmniejszyły ryzyko udaru krwotocznego w porównaniu z VKA. Największy efekt zaobserwowano w przypadku dabigatranu (OR: 0,30; 95% CrI: 0,23–0,40), a następnie edoksabanu (OR: 0,47; 95% CrI: 0,35–0,63), apiksabanu (OR: 0,53; 95% CrI: 0,42–0,66) i rywaroksabanu (OR: 0,60; 95% CrI: 0,46–0,79).

Poważne krwawienia

W całej populacji jedynie apiksaban wykazał statystycznie istotną redukcję ryzyka poważnych krwawień w porównaniu z VKA (OR: 0,69; 95% CrI: 0,55–0,88). W przypadku dabigatranu (OR: 0,88), edoksabanu (OR: 0,92) i rywaroksabanu (OR: 1,07) nie wykazano istotnych różnic względem VKA.

Zgon z jakichkolwiek przyczyn

W populacji ogólnej zarówno apiksaban (OR: 0,88; 95% CrI: 0,81–0,96), jak i dabigatran (OR: 0,89; 95% CrI: 0,81–0,99) wiązały się ze istotnym zmniejszeniem śmiertelności z wszystkich przyczyn w porównaniu z VKA. Edoksaban i rywaroksaban nie wykazały istotnego wpływu na śmiertelność. W subpopulacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków jedynie apiksaban wykazał statystycznie istotną redukcję śmiertelności (OR: 0,88; 95% CrI: 0,82–0,96).

W rankingu opartym na SUCRA dabigatran uplasował się najwyżej pod względem zapobiegania udarowi niedokrwinnemu/zatorowości systemowej (97%) i redukcji udaru krwotocznego (98%), podczas gdy apiksaban prowadził do minimalizacji poważnych krwawień (97%) i śmiertelności (78%).

Ograniczenia opracowania:

- w przeglądzie nie uwzględniono apiksabanu w sieci dedykowanej subpopulacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków;
- wyniki dla DOAC przedstawiono względem VKA, nie przedstawiono wyników porównania DOAC pomiędzy sobą, w tym apiksabanu względem komparatorów zarówno w populacji ogólnej jak i subpopulacji z NVAf.

Tabela 9. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Srivastava i wsp. 2025 [22]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych;	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Srivastava i wsp. 2025 [22]
	- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.		
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka	TAK NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględnio no jedynie badania nie-RCT	TAK
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględnio no jedynie	Uwzględnio no jedynie badania RCT

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Srivastava i wsp. 2025 [22]
	<u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	badania RCT	
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Srivastava i wsp. 2025 [22]
prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]			
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu ; w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

3. UZUPEŁNIENIE ODNOŚNIE UWAGI: „Dodatkowo proszę o: uwzględnienie w analizie klinicznej wyników badania [Lip. i wsp. 2026] opublikowanego po dacie złożenia wniosku refundacyjnego

Poniżej opisano wyniki wskazanego przez Agencję badania Lip. i wsp. 2026.

[24] Lip GYH, Cheng D, Jiang J, et al. „Clinical Impact of Switching From or Persisting With Rivaroxaban or Apixaban After a Bleeding Event: A Real-World Study in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation.” *J Am Heart Assoc (England)* 15, nr 2 (2026): e044113. <https://doi.org/10.1161/JAHA.125.044113>.”

Critical Appraisal, charakterystykę wyjściową pacjentów w nim uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 3.4, a ocenę NOS w rozdziale 3.6.

3.1. Badanie Lip i wsp. 2026 [24]

Celem retrospektywnego badania obserwacyjnego Lip i wsp. 2026 [24] było określenie, jak zmiana DOAC po krwawieniu – w porównaniu z kontynuacją leczenia – wpływa na ryzyko dużych krwawień oraz udaru/zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF.

W badaniu przeprowadzone analizę danych o roszczeniach z USA, pochodzących z bazy danych Clinformatics Data Mart firmy Optum (od stycznia 2012 do marca 2024). Badaną populację stanowili dorośli pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy rozpoczęli leczenie DOAC i następnie złożyli wniosek o odszkodowanie z powodu krwawienia. Po dopasowaniu wyników oceny skłonności (ang. propensity score matching; PSM) pacjentów, którzy po krwawieniu nadal stosowali ten sam DOAC, porównano z pacjentami, którzy zmienili go na inny DOAC. Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były poważne krwawienie oraz udar mózgu/zatorowość systemowa.

Spośród 59 620 pacjentów rozpoczynających leczenie apiksabanem i 21 004 pacjentów rozpoczynających leczenie rywaroksabanem, u których wystąpiło krwawienie w trakcie terapii, 408 pacjentów zmieniających leczenie apiksabanem na rywaroksaban zostało dopasowanych do 2040 stałych użytkowników apiksabanu, a 901 pacjentów zmieniających leczenie rywaroksabanem na rywaroksaban zostało dopasowanych do 4505 stałych użytkowników rywaroksabanu.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przed dopasowaniem (PSM)

Pacjenci rozpoczynający terapię apiksabanem, u których wystąpiło krwawienie podczas terapii, mieli większe obciążenie chorobą na początku badania niż pacjenci rozpoczynający terapię rywaroksabanem, u których wystąpiło krwawienie, z wyższym średnim wynikiem CCI (4,01 w porównaniu z 3,21), wyższym średnim wynikiem CHA₂DS₂-VASc (4,61 w porównaniu z 4,15), wyższym średnim wynikiem HAS-BLED (3,95 w porównaniu z 3,66) oraz wyższą częstością występowania wielu chorób współistniejących i hospitalizacji z dowolnej przyczyny. W porównaniu z pacjentami rozpoczynającymi terapię rywaroksabanem, pacjenci rozpoczynający terapię apiksabanem byli również nieco starsi (średni wiek: 76,16 w porównaniu z 74,21 lat).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów po dopasowaniu (PSM)

Aby ułatwić porównanie pacjentów zmieniających leczenie DOAC z pacjentami stosującymi go stale, 408 pacjentów zmieniających leczenie apiksabanem na rywaroksaban porównano z 2040 pacjentami stosującymi apiksaban stale, a 901 pacjentów zmieniających leczenie rywaroksabanem na apiksaban porównano z 4505 pacjentami stosującymi rywaroksaban stale. Po PSM odsetek pacjentów hospitalizowanych był wyższy w grupie pacjentów zmieniających leczenie rywaroksabanem na apiksaban niż w grupie pacjentów stosujących rywaroksaban stale (65,59% w porównaniu z 53,98%; SMD, 23,84). Co więcej, odsetek pacjentów, u których wystąpił incydent krwawienia między

początkowym incydem krwawienia a datą zmiany/pseudozmiany, był wyższy u pacjentów zmieniających apiksaban na rywaroksaban w porównaniu z pacjentami stale stosującymi apiksaban (15,20% w porównaniu z 11,42%; standaryzowana średnia różnica (SMD)= 11,13) oraz u pacjentów zmieniających rywaroksaban na apiksaban w porównaniu z pacjentami stale stosującymi rywaroksaban (27,97% w porównaniu z 11,37%; SMD, 42,71). Poza tym pacjenci zmieniający lek i pacjenci stale stosujący lek byli na ogół dobrze dopasowani w kohortach po PSM (SMD ≤10). W kohortach dopasowanych do PSM, dawka indeksowa DOAC dla większości pacjentów była standardową zarejestrowaną dawką.

Wyniki w populacji pacjentów rozpoczynających leczenie apiksabanem

Tabela 10. Porównanie ryzyka krwawień pomiędzy pacjentami z NVAF zmieniających terapię z apiksabanu na rywaroksaban względem pacjentów kontynuujących stosowanie apiksabanu [24]. Wyłuszczone wyniki istotne statystycznie na podstawie 95% CI.

Parametr	Pacjenci zmieniający terapię z apiksabanu na rywaroksaban	Pacjenci kontynuujący terapię apiksabanem	HR [95% CI], wartość p
Duże krwawienie w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	9,59	5,43	1,690 [1,130; 2,527], p<0,05
Inne krwawienia w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	4,95	1,86	2,481 [1,372; 4,485], p<0,05
Krwawienie z przewodu pokarmowego w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	3,71	3,09	1,172 [0,629; 2,182], p>0,05
Krwotok wewnętrzny w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	1,24	0,75	1,559 [0,513; 4,740], p>0,05
Udar/Zatorowość systemowa na 100 pacjento-lat	2,07	1,15	1,793 [0,765; 4,202], p>0,05
Udar niedokrwienny w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	1,18	0,94	1,265 [0,428; 3,740], p>0,05
Udar krwotoczny w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	0,89	0,21	4,101 [0,916; 18,351], p>0,05

*wartość podana w referencji.

Częstość występowania poważnych (dużych) krwawień wynosiła 9,59 na 100 pacjento-lat u pacjentów zmieniających apiksaban na rywaroksaban i 5,43 na 100 pacjento-lat u pacjentów stale stosujących apiksaban.

W porównaniu z pacjentami stosującymi apiksaban, zmiana na rywaroksaban wiązała się ze znacząco wyższym ryzykiem poważnych krwawień i innych krwawień (tj. krwawień innych niż krwawienie z przewodu pokarmowego i krwotoków śródmózgowy); ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego i krwotoku wewnętrznego było podobne u pacjentów zmieniających apiksaban na rywaroksaban i u pacjentów stale stosujących apiksaban. W przypadku udaru mózgu/zatorowości systemowej wskaźnik częstości występowania wynosił 2,07 na 100 pacjento-lat u pacjentów zmieniających

apiksaban na rywaroksaban i 1,15 na 100 pacjento-lat u pacjentów stale stosujących apiksaban. Ryzyko udaru/zatorowości systemowej było podobne u pacjentów przechodzących z apiksabanu na rywaroksaban oraz u osób stale stosujących apiksaban, podobnie jak ryzyko udaru niedokrwinnego i udaru krwotocznego.

Wyniki w populacji pacjentów rozpoczynających leczenie rywaroksabanem

Tabela 11. Porównanie ryzyka krwawień pomiędzy pacjentami z NVAF zmieniających terapię z rywaroksabanu na apiksaban względem pacjentów kontynuujących stosowanie rywaroksabanu [24]. Wyłuszczone wyniki istotne statystycznie na podstawie 95% CI.

Parametr	Pacjenci zmieniający terapię z rywaroksabanu na apiksaban	Pacjenci kontynuujący terapię rywaroksabanem	HR [95% CI]*, wartość p
Poważne krwawienie w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	3,93	5,99	0,651 [0,460; 0,920], p<0,05
Inne krwawienia	1,53	2,69	0,564 [0,325; 0,980], p<0,05
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2,51	3,26	0,763 [0,492; 1,182], p>0,05
Krwotok wewnątrzczaszkowy	0,33	0,53	0,616 [0,186; 2,040], p>0,05
Udar / zatorowość systemowa w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	0,85	1,05	0,783 [0,371; 1,652], p>0,05
Udar niedokrwenny	0,64	0,72	0,857 [0,360; 2,042], p>0,05
Udar krwotoczny	0,21	0,25	0,814 [0,182; 3,641], p>0,05
Zatorowość systemowa	0	0,06	-

*wartość podana w referencji.

Wśród osób rozpoczynających leczenie rywaroksabanem, częstość występowania poważnych krwawień wyniosła 3,93 na 100 pacjento-lat u pacjentów zmieniających leczenie z rywaroksabanu na apiksaban oraz 5,99 na 100 pacjento-lat u pacjentów stale stosujących rywaroksaban. W porównaniu z kontynuacją leczenia rywaroksabanem, przejście na apiksaban wiązało się ze znacząco niższym ryzykiem poważnych krwawień i innych krwawień; ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego i krwotoku wewnątrzczaszkowego było podobne u pacjentów zmieniających leczenie z rywaroksabanu na apiksaban oraz u pacjentów stale stosujących rywaroksaban. Częstość występowania udaru mózgu/zatorowości systemowej wynosiła 0,85 na 100 pacjento-lat u pacjentów zmieniających leczenie z rywaroksabanu na apiksaban i 1,05 na 100 pacjento-lat u pacjentów stale stosujących rywaroksaban. Ryzyko udaru/zatorowości systemowej było podobne u pacjentów zmieniających leczenie z rywaroksabanu na apiksaban oraz u pacjentów stale stosujących rywaroksaban, podobnie jak ryzyko udaru niedokrwinnego i udaru krwotocznego.

Analizy wrażliwości

Po uwzględnieniu w modelach Coxa zmiennych, które pozostały niezerównoważone po PSM (hospitalizacja z dowolnej przyczyny [pacjenci rozpoczynający terapię rywaroksabanem] oraz

krwawienie między datą indeksową a datą zmiany/pseudozmiany [pacjenci rozpoczynający terapię apiksabanem i rywaroksabanem]], wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa były podobne do wyników uzyskanych w modelu głównym. W porównaniu z kontynuacją leczenia apiksabanem, zmiana na rywaroksaban wiązała się ze zwiększonym ryzykiem poważnego krwawienia (HR=1,525 [95% CI, 1,016–2,287]) i podobnym ryzykiem udaru mózgu/zatorowości systemowej (HR=1,685 [95% CI, 0,715–3,969]). W porównaniu z kontynuowaniem leczenia rywaroksabanem, przejście na apiksaban wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem poważnego krwawienia (HR=0,511 [95% CI, 0,359–0,727]) i podobnym ryzykiem udaru mózgu/zatorowości systemowej (HR, 0,610 [95% CI, 0,285–1,305]).

W drugiej analizie wrażliwości, w której zgon uwzględniono jako ryzyko konkurujące, wyniki były również spójne z wynikami uzyskanymi w modelach głównych. W porównaniu z kontynuacją leczenia apiksabanem, zmiana leczenia na rywaroksaban wiązała się ze zwiększonym ryzykiem poważnego krwawienia (HR=1,683 [95% CI, 1,130–2,507]) i podobnym ryzykiem udaru/zatorowości systemowej (HR=1,829 [95% CI, 0,784–4,268]). W porównaniu z kontynuacją leczenia rywaroksabanem, zmiana leczenia na apiksaban wiązała się ze zmniejszonym ryzykiem poważnego krwawienia (HR=0,653 [95% CI, 0,465–0,917]) i podobnym ryzykiem udaru/zatorowości systemowej (HR=0,783 [95% CI, 0,367–1,668]).

W celu oceny niemierzalnych czynników zakłócających obliczono wartości E. W przypadku osób rozpoczynających terapię od apiksabanu wartość E (dolna granica 95% CI dla HR) wyniosła 2,230 (1,399) dla poważnego krwawienia i 2,359 (1,000) dla udaru/zatorowości obwodowej. W przypadku osób rozpoczynających terapię od rywaroksabanu wartość E (górną granicę 95% CI dla HR) wyniosła 2,029 (1,310) dla poważnego krwawienia i 1,652 (1,000) dla udaru/zatorowości obwodowej.

Podsumowując:

W badaniu wykazano, że po epizodzie krwawienia zmiana leczenia z rywaroksabanu na apiksaban wiązała się z niższym ryzykiem poważnych krwawień, natomiast zmiana z apiksabanu na rywaroksaban – z wyższym ryzykiem krwawień, w porównaniu z kontynuacją dotychczasowego DOAC. Jednocześnie ryzyko udaru mózgu lub zatorowości systemowej było podobne niezależnie od tego, czy pacjenci zmieniali lek, czy kontynuowali dotychczasowy, co oznacza, że decyzje o zmianie DOAC po krwawieniu wpływają głównie na bezpieczeństwo, a nie na skuteczność przeciwwązropową.

Ograniczenia badania:

- badanie retrospektywne, obserwacyjne, oparte na analizie bazy danych pacjentów z NVAf;
- w badaniu uwzględniano tylko pacjentów którzy doświadczyli co najmniej jednego krwawienia podczas stosowania DOAC;
- skupiono się na porównaniu pacjentów leczonych DOAC stale względem zmiany DOAC na inny, a nie porównywano ogólnych bezpośrednich efektów stosowania apiksabanu względem rywaroksabanu.

4. ANEKS

3.2. Strategia i wyniki aktualizacji przeszukania baz pod kątem badań RCT do porównania pośredniego apiksabanu z komparatorami

Tabela 12. Strategia i wyniki wyszukiwania badań RCT w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania apiksabanu i komparatorów w analizowanym wskazaniu – aktualizacja opracowania Mai i wsp. (data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2026 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ² [all yext]	Cochrane ³ [all text]
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	Atrial Fibrillation OR Atrial Fibrillations OR Fibrillation, Atrial OR Fibrillations, Atrial ^{1, 3} 'atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation' OR (atrial AND ('fibrillation'/exp OR fibrillation)) OR 'atrial fibrillations' OR (atrial AND fibrillations) OR 'fibrillation, atrial' OR (fibrillation, AND atrial) OR 'fibrillations, atrial' OR (fibrillations, AND atrial) ²	128 478	292 655	18 481
#2	Auricular Fibrillation OR Auricular Fibrillations OR Fibrillation, Auricular OR Fibrillations, Auricular ^{1, 3} auricular AND fibrillation OR (auricular AND fibrillations) OR (fibrillation, AND auricular) OR (fibrillations, AND auricular) ²	128 593	2 749	118
#3	#1 OR #2	128 648	292 813	18 489
Interwencja wnioskowana - apiksaban				
#4	Apixaban OR Eliquis OR Apixaban Adamed ^{1, 3} 'apixaban'/exp OR apixaban OR 'eliquis'/exp OR eliquis OR 'apixaban adamed' OR (('apixaban'/exp OR apixaban) AND adamed) ²	6 970	29 591	1518
#5	#3 AND #4	3 364	14 133	747
#6	#5*	168	244	538
#7	#6 ^&	25	49	80
Komparator 1 – rywaroksaban				
#8	Rivaroxaban OR Xarelto OR Rixacam ^{1, 3} 'rivaroxaban'/exp OR rivaroxaban OR 'xarelto'/exp OR xarelto OR rixacam ²	9 881	36 738	2644
#9	#3 AND #8	3 850	14 834	787
#10	#9*	174	223	529
#11	#10 ^&	16	44	59
Komparator 2 – dabigatran				
#12	Dabigatran OR Dabigatran Etexilate OR Pradaxa ^{1, 3} 'dabigatran'/exp OR dabigatran OR 'dabigatran etexilate'/exp OR 'dabigatran etexilate' OR (('dabigatran'/exp OR dabigatran) AND etexilate) OR 'pradaxa'/exp OR pradaxa ²	7 340	25 718	1317
#13	#3 AND #12	3 940	13 951	677
#14	#13*	134	192	450
#15	#14 ^&	6	22	21

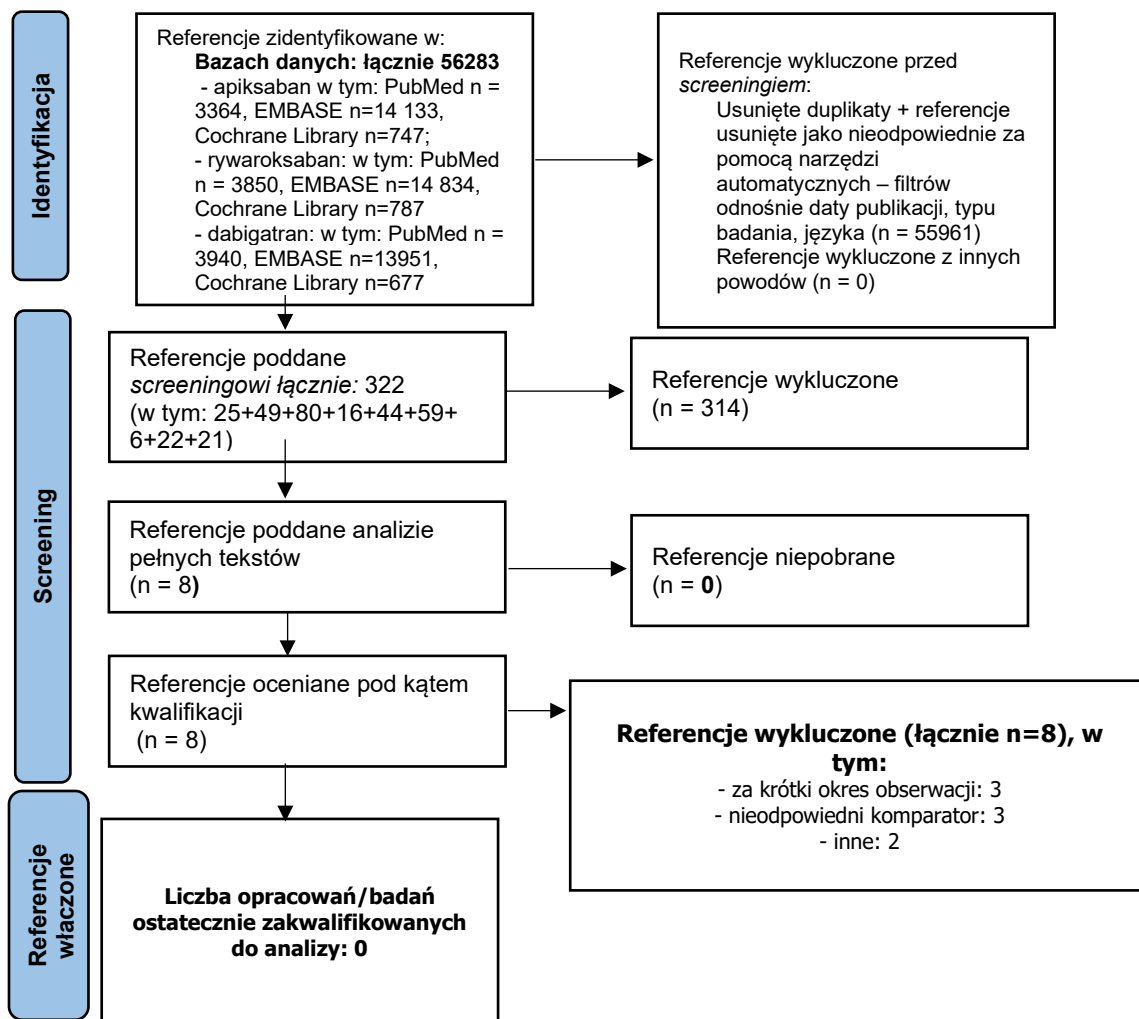
* zastosowane filtry dla badań randomizowanych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND [randomized controlled trial]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR allocated OR allocation.

^ język: English, polish.

& przedział czasowy: PubMed od 2024 roku; Cochrane: years first published: 2024-2026, EMBASE: publication year from 2024-2026

Tabela 13. Referencja wykluczone z aktualizacji przeglądu Mai i wsp., na podstawie analizy pełnych tekstów.

Przyczyna wykluczenia	Referencja
Porównanie z nieodpowiednim komparatorem pośrednim (innym niż warfaryna)	- Alexander JH, Lydon EJ, Piccini JP, Viethen T, Oldgren J, Goodman SG, Steffel J, Russo AM, van Gelder IC, Ferdinand KC, Lopes RD, Mundl H, Benczur B, Gómez-Doblas JJ, Glikson M, Goudev A, Grove EL, Halvorsen S, Kiviniemi T, Martin AC, Sandhu RK, Vinereanu D, Rockhold FW, Caso V, Coppolecchia R, Patel MR. Asundexian or Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation According to Prior Oral Anticoagulant Use: A Subgroup Analysis of the OCEANIC-AF Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2025 Jun 1;10(6):555-563. - Liang M, Jin J, Zhao R, Li H, Chen S, Liu L, Xu P, Wang W, Cheng X, Chen X, Tao L, Zhang Q, Yang M, Zeng C, Li L, Zheng Y, Chen H, Guo J, Zhong Z, Bi Y, Cheng B, Zhou Y, Wang H, Zhang Y, Qiu M, Zhang Q, Zhang P, Zhang J, Wang Z, Li Y, Han Y. Dabigatran-based versus warfarin-based triple antithrombotic regimen with a 1-month intensification after coronary stenting in patients with nonvalvular atrial fibrillation (COACH-AF PCI). BMC Med. 2025 Nov 18;23(1):643.
Nieodpowiedni projekt badania/populacja	Tannu M, Lopes RD, Wojdyla DM, Goodman SG, Aronson R, Mehran R, Granger CB, Windecker S, Alexander JH, Jones WS. Antithrombotic Therapy to Minimize Total Events After ACS or PCI in Atrial Fibrillation: Insights From AUGUSTUS. J Am Coll Cardiol. 2025 Mar 25;85(11):1157-1168.
Za krótki okres leczenia/obserwacji (<6 miesięcy)	- Moonsamy P, Zhao Y, Makarem A, Paneitz DC, Wolfe S, Turco I, Colon KM, Ethridge BR, Li SS, Leya G, Verma S, D'Alessandro DA, Jassar AS, Langer NB, Tolis G, Villavicencio MA, Melnitchouk SI, Bloom JP, Michel E, Kreso A, Rabi SA, Akeju O, Sundt TM, Osho AA. Randomized Controlled: Trial of New Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Postcardiac Surgery Atrial Fibrillation: The NEW-AF Trial. Ann Surg. 2025 Oct 1;282(4):630-638. - Ghavami M, Hosseini K, Abdshah A, Abadi SRF, Akbarzadeh D, Mohammadi I, Kalhor P, Sadeghian S. Early anti-coagulation therapy in new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a randomized trial pilot study. BMC Cardiovasc Disord. 2024 Aug 2;24(1):404. - Kim C, Lee KH, Lee YH, Park HW, Yoon NS, Kim SK. Comparison of Apixaban with Warfarin for the Prevention of Subclinical Cerebral Infarction after Direct Current Cardioversion in Patients with Atrial Fibrillation. Chonnam medical journal, 2025, 61(3), 122-128.
Tylko osoby z przewlekłą chorobą nerek, publikacja opublikowana przed datą ostatniego przeszkolenia w przeglądzie Mai i wsp.	Kumar A, Hameed S, Haque SMI, Singh A. Comparison of Efficacy and Safety of Apixaban and Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: a Randomised Controlled Trial. International journal of pharmaceutical sciences review and research, 2024, 84(5), 58-63
Warfaryna stosowana w stałej dawce, a nie dostosowywanej; publikacja opublikowana przed datą ostatniego przeszkolenia w przeglądzie Mai i wsp.	Malik M, Kumar A, Manohar M, Singh A. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: a Randomized Controlled Trial. International journal of pharmaceutical sciences review and research, 2024, 84(7), 241-245



Schemat 1. Diagram selekcji badań RCT (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) apiksabanu i komparatorów względem warfaryny.

3.3. Strategia i wyniki aktualizacji przeszukania baz pod kątem badań obserwacyjnych dotyczących porównania bezpośredniego apiksabanu z komparatorami

Tabela 14. Strategia i wyniki wyszukiwania badań RCT w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban) i komparatorów w analizowanym wskazaniu – aktualizacja opracowania Chan i wsp. 2024 (data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2026 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ² [all yext]	Cochrane ³ [all text]
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>Atrial Fibrillation OR Atrial Fibrillations OR Fibrillation, Atrial OR Fibrillations, Atrial^{1, 3}</i> <i>'atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation' OR (atrial AND ('fibrillation'/exp OR fibrillation)) OR 'atrial fibrillations' OR (atrial AND fibrillations) OR 'fibrillation, atrial' OR (fibrillation, AND atrial) OR 'fibrillations, atrial' OR (fibrillations, AND atrial)²</i>	128 478	292 655	18 481
#2	<i>Auricular Fibrillation OR Auricular Fibrillations OR Fibrillation, Auricular OR Fibrillations, Auricular^{1, 3}</i>	128 593	2 749	118

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ² [all yext]	Cochrane ³ [all text]
	<i>auricular AND fibrillation OR (auricular AND fibrillations) OR (fibrillation, AND auricular) OR (fibrillations, AND auricular)²</i>			
#3	#1 OR #2	128 648	292 813	18 489
Interwencja wnioskowana				
#4	<i>Apixaban OR Eliquis OR Apixaban Adamed^{1, 3}</i> <i>'apixaban'/exp OR apixaban OR 'eliquis'/exp OR eliquis OR 'apixaban adamed' OR (('apixaban'/exp OR apixaban) AND adamed)²</i>	6 970	29 591	1518
Komparator 1 – rywaroksaban				
#5	<i>Rivaroxaban OR Xarelto OR Rixacam^{1, 3}</i> <i>'rivaroxaban'/exp OR rivaroxaban OR 'xarelto'/exp OR xarelto OR rixacam²</i>	9 881	36 738	2644
Komparator 2 – dabigatran				
#6	<i>Dabigatran OR Dabigatran Etxilate OR Pradaxa^{1, 3}</i> <i>'dabigatran'/exp OR dabigatran OR 'dabigatran etxilate'/exp OR 'dabigatran etxilate' OR (('dabigatran'/exp OR dabigatran) AND etxilate) OR 'pradaxa'/exp OR pradaxa²</i>	7 340	25 718	1317
Komparatory				
#7	#5 OR #6	13 159	45 613	3469
Populacja+interwencja+komparatory				
#8	#3 AND #4 AND #6	2 373	10 078	291
#9	#8*	451	4 048	251
#10	#9 ^&	92	1 119	50

* zastosowane filtry dla badań randomizowanych: baza PubMed = Humans, Clinical study, observational study, comparative study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials

^ język: English, polish.

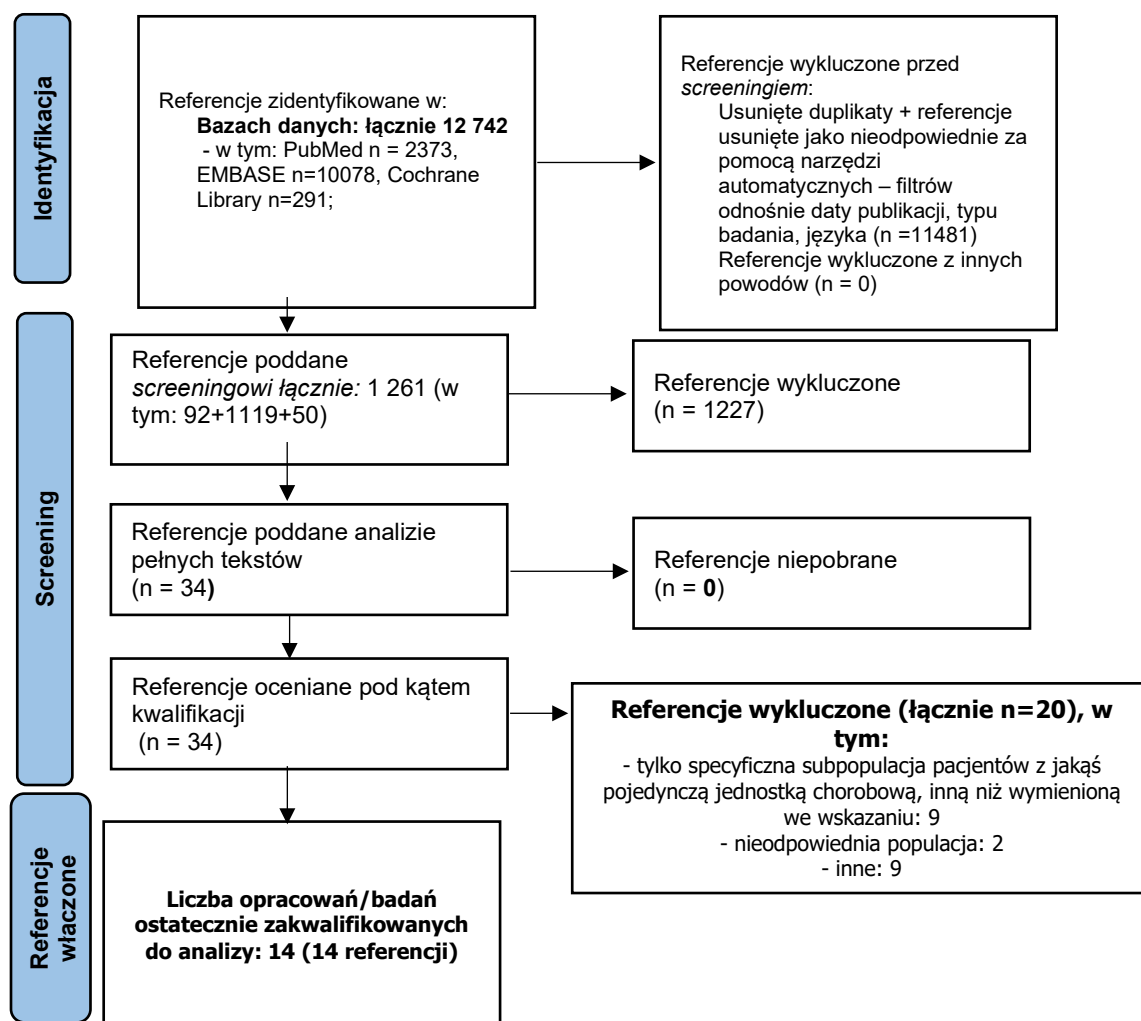
&przebieg czasowy: PubMed od 2022 roku; Cochrane: years first published: 2022-2026, EMBASE: publication year from 2022-2026

Tabela 15. Referencje wykluczone z aktualizacji przeglądu Chan i wsp., na podstawie analizy pełnych tekstów.

Przyczyna wykluczenia	Referencja
Nieodpowiedni projekt badania	Wu JY, Kao CL, Hung KC, Yu T, Lin YM. Early versus late oral anticoagulation after mild to moderate AIS in AF patients: Insights from real-world data. Medicine (Baltimore). 2025 Oct 10;104(41):e45180.
Brak porównania bezpośredniego rywaroksaban vs apiksaban	Kim DH, Ko D, Singer DE, Cervone A, Zhang Y, Chen Q, Lin KJ. Clinical Outcomes of Switching From Warfarin to Apixaban or Rivaroxaban in Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Multidatabase Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2025 Sep;18(9):e011890.
Nieodpowiedni punkt końcowy	Koh HP, R Nagarajah J, Tang JY, Tay SL, Mohamed S, Loh LL, Chua CZF, Radhakrishnan S, Arumugam PKN. Renal outcomes following oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: A multicentre, propensity-matched retrospective analysis in an Asian population. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2025 Mar;33(2-3):124-134.
Tylko specyficzna subpopulacja pacjentów z jakąś pojedynczą jednostką chorobową, inną niż wymienioną we wskazaniu	- Fang CW, Hsieh CY, Yang HY, Tsai CF, Sung SF. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with dementia. Thromb Res. 2025 Jun;250:109332. - Chugh Y, Gupta K, Krishna HB, Ayala RQ, Zepeda I, Grushko M, Faillace RT. Safety and efficacy of apixaban, dabigatran and rivaroxaban in obese and morbidly obese patients with heart failure and atrial fibrillation: A real-world analysis. Pacing Clin Electrophysiol. 2023 Jan;46(1):50-58.

Przyczyna wykluczenia	Referencja
	- Simon TG, Singer DE, Zhang Y, Mastrorilli JM, Cervone A, DiCesare E, Lin KJ. Comparative Effectiveness and Safety of Apixaban, Rivaroxaban, and Warfarin in Patients With Cirrhosis and Atrial Fibrillation : A Nationwide Cohort Study. Ann Intern Med. 2024 Aug;177(8):1028-1038. - Dari L, Beradid S, Constans J, Pariente A, Renoux C. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. apixaban in patients with atrial fibrillation and peripheral artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2025 Dec 16;11(8):664-673. - Lip GYH, Benamouzig R, Martin AC, Pesce G, Gusto G, Quignot N, Khachatryan A, Dai F, Sedjelmaci F, Chaves J, Subash R, Mokgokong R. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in key subgroups of patients with non-valvular atrial fibrillation and at high risk of gastrointestinal bleeding: A cohort study based on the French National Health Data System (SNDS). PLoS One. 2025 Jan 22;20(1):e0317895 - Lip GYH, Benamouzig R, Martin AC, Pesce G, Gusto G, Quignot N, Khachatryan A, Dai F, Sedjelmaci F, Chaves J, Subash R, Mokgokong R. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and high risk of gastrointestinal bleeding: A nationwide French cohort study. PLoS One. 2024 Nov 15;19(11):e0310322. - Shurrab M, Austin PC, Jackevicius CA, Tu K, Qiu F, Haldenby O, Davies S, Lopes RD, Baykaner T, Johnson LS, Healey JS, Ko DT. Apixaban vs rivaroxaban in patients with atrial fibrillation at high or low bleeding risk: A population-based cohort study. Heart Rhythm. 2025 Apr;22(4):961-970. - Dhamane AD, Ferri M, Keshishian A, Russ C, Atreja N, Gutierrez C, Emir B, Yuce H, Di Fusco M. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Among Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and Multimorbidity. Adv Ther. 2023 Mar;40(3):887-902. [bardzo obciążeni pacjenci z >6 chorobami współistniejącymi] - Grymonprez M., Petrovic M., De Backer T.L., Steurbaut S., Lahousse L. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and a history of falls using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A nationwide cohort study. IJC Heart and Vasculature 2023 47 Article Number 101223
Populacja mieszana AF i VTE/brak porównanie bezpośredniego apiksabanu z komparatorami w subpopulacji z NVAF	- Karnick C, Modany A, McGraw M, Ludwig J, Marr D, Hammonds T, Good CB, Culley E. Comparison of real-world clinical and economic outcomes in patients receiving oral anticoagulants: A retrospective claims analysis. J Manag Care Spec Pharm. 2022 Nov;28(11):1304-1315. - Vest L.S., Baik S.H., Baye F., Fung K.-W., McDonald C.J. Hospitalizations for bleeding associated with apixaban versus rivaroxaban according to dose in Medicare beneficiaries. Thrombosis Update 2025 20 Article Number 100220
Niezarejestrowane dawkowania DOAC	Jansson M., Sjölander S., Sjögren V., Björck F., Renlund H., Sjölander A. Clinical outcomes of direct oral anticoagulant off-label dosing in nonvalvular atrial fibrillation. Thrombosis Update 2025 20 Article Number 100210
Nieodpowiedni cel badania i sposób przedstawienia wyników	Almalbis CA, Md Redzuan A, Mohd Saffian S. Bleeding Risk Prediction in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Comparing Risk Scores in Apixaban- and Rivaroxaban-Treated Patients. Clin Appl Thromb Hemost. 2025 Jan-Dec;31:10760296251390902.
Opracowanie wtórne	Piasecki A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) in nonvalvular atrial fibrillation - in-group comparison. Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego 2022 20:1 (26-31)
Brak oceny odpowiednich punktów końcowych (tylko krwawienia inne niż poważne)	Ur Rehman M., Mian F.A., Faisal F., Ali A., Abrar A., Raza A. Tolerability and Efficacy of Apixaban Versus Rivaroxaban for Non-Valvular Atrial Fibrillation. Medical Forum Monthly 2022 33:3 (100-103)
Porównywano tylko wybiórczo niskie dawki DOAC	Comparative Effectiveness and Safety of Low-Dose Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation Perreault S., Dragomir A., Côté R., Lenglet A., de Denus S., Dorais M., White-Guay B., Brophy J., Schnitzer M.E., Dubé M.-P., Tardif J.-C. Frontiers in Pharmacology 2022 12 Article Number 812018
Głównie porównanie NOAC względem VKA, ocena epizodów krwawienia ogółem, bez wyodrębnienia kategorii krwawień analogicznych jak w	Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Kiselev A.R., Drapkina O.M. Analysis of Adverse Events in the Treatment of Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation with Oral Anticoagulants: Data from the "ANTEY" Observational Study. Pharmaceuticals 2022 15:10 Article Number 1209

Przyczyna wykluczenia	Referencja
przeglądzie Chan i wsp.	



Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) apiksabanu względem komparatorów.

3.4. Charakterystyka badań (critical appraisal) dotyczących zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, zidentyfikowanych podczas aktualizacji opracowania Chan i wsp. 2024

Tabela 16. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową – badania zidentyfikowane podczas aktualizacji opracowania Chan i wsp. 2024.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Tanoğlu 2025 [1]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, typu IIID[^]. <u>Badanie opublikowane.</u> <u>Czas trwania leczenia:</u> VI 2014 - XII 2020 roku (Turcja) <u>Sponsor:</u> brak <u>Ocena wiarygodności w skali NOS:</u> niska.	Pacjenci z rozpoznaniem niezastawkowego migotania przedsionków, którym zaordynowano stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu lub dabigatranu. <u>Grupy badane:</u> - apiksaban, N=104 - rywaroksaban, N=255 - dabigatran, N=162. <u>Okres obserwacji:</u> 54,7±19,1 miesięcy.	- udar - krwawienia.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie niezastawkowego migotania przedsionków - wskazanie do stosowania NOAC i przyjmowanie ww. leków w odpowiednich dawkach dostosowanych do wieku oraz klirensu kreatyniny. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wskazania do stosowania NOAC inne niż niezastawkowe migotanie przedsionków (m.in.: zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, profilaktyka po zabiegach ortopedycznych), - stenozą zastawki mitralnej, - reumatyczna choroba zastawek, - stan po przeszczepie organu, - zaawansowana niewydolność nerek, - zamiana stosowanych leków (ang. <i>switch</i>) z grupy NOAC ze względu na działania niepożądane.
Kocabaş 2025 [2]	Badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe, typu IIIB[^]. Subanaliza badania ANATOLIA-AF. <u>Badanie opublikowane.</u> <u>Okres rekrutacji pacjentów:</u> I 2021 - V 2021 (Turcja, 41 ośrodków klinicznych) <u>Sponsor:</u> brak <u>Ocena wiarygodności w skali NOS:</u> niska.	Pacjenci z migotaniem przedsionków, którzy brali udział w badaniu ANATOLIA-AF, ambulatoryjnie leczeni za pomocą apiksabanu, rywaroksabanu lub endoksabanu. <u>Grupy badane:</u> - apiksaban 5 mg lub 2,5 mg /2xdziennie, N=403 - rywaroksaban 20 mg lub 15 mg/1xdziennie, N=589. <u>Okres obserwacji:</u> co najmniej 6 miesięcy po włączeniu do badania.	- złożony punkt końcowy (udar niedokrwienny lub/i przejściowy atak niedokrwienny lub/i zatorowość systemowa, poważne krwawienie, zgon z jakichkolwiek przyczyn), - udar niedokrwienny i/lub przejściowy atak niedokrwienny i/lub zatorowość systemowa, - zawał mięśnia sercowego, - poważne krwawienie, - istotne kliniczne krwawienie niebędące poważnym, - mniejsze krwawienie, - krwotok śródczaszkowy,	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie migotania przedsionków, - wiek ≥18 lat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - zastawka mechaniczna serca, - umiarkowana/ zaawansowana stenozą zastawki mitralnej.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
			- krwawienie z przewodu pokarmowego, - zgon z jakichkolwiek przyczyn.	
Dawwas 2025 [3]	Badanie kohortowe, retrospektywne (za pomocą systemu elektronicznej dokumentacji medycznej; MarketScan IBM), typu IIID⁺. <u>Badanie opublikowane.</u> <u>Czas trwania leczenia:</u> I 2014 - XII 2021 (USA) <u>Sponsor:</u> National Heart, Lung, and Blood Institute (R00HL159230). <u>Ocena wiarygodności w skali NOS:</u> niska.	Pacjenci w wieku ≥ 65 lat z niezastawkowym migotaniem przedsionków, stosujący którzy nie stosowali wcześniej nie przyjmowali NOAC. <u>Grupy badane:</u> - apiksaban, N=50 055 - rywaroksaban, N=35 344 - dabigatran, N=12 167. <u>Okres obserwacji:</u> od 1. dnia stosowania NOAC do przerwania leczenia (przerwa w stosowaniu leków dłuższa niż 30 dni od daty wykupienia recepty, wykupienie recepty na inny lek z rodzaju NOAC, utrata uprawnień do ubezpieczenia zdrowotnego lub do zakończenia badania w dniu 31 XII 2021 r. (mediana: 274 dni; IQR: 90-544 dni).	- udar niedokrwienny lub zatorowość systemowa, - krwawienie śródczaszkowe, - krwawienie z przewodu pokarmowego, - złożony punkt końcowy (krwawienie śródczaszkowe, krwawienie z przewodu pokarmowego wymagające hospitalizacji – tzw. poważne krwawienie).	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie niezastawkowego migotania przedsionków, - wiek ≥ 65 lat, - brak wcześniejszej terapii za pomocą NOAC.
Chun 2024 [4]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne (za pomocą systemu elektronicznej dokumentacji medycznej), typu IIID⁺. <u>Badanie opublikowane.</u> <u>Czas trwania leczenia:</u> 2002 - 2019 rok (Korea Płd.) <u>Sponsor:</u> National Health Insurance Ilsan Hospital (grant NHIMC 2021-1-036). <u>Ocena wiarygodności w skali NOS:</u> niska.	Pacjenci z nowo rozpoznany niezastawkowym migotaniem przedsionków którzy doświadczyli udaru w czasie stosowania warfaryny, apiksabanu, rywaroksabanu, dabigatranu lub endoksabanu. <u>Grupy badane:</u> - apiksaban, N=2 320 - rywaroksaban, N=1 702 - dabigatran, N=965. <u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące; 12 miesięcy.	- zgon z jakichkolwiek przyczyn w czasie 3 lub 12 miesięcy od wystąpienia udaru niedokrwiennego - krwotok śródczaszkowy, - niepełnosprawność poudarowa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie niezastawkowego migotania przedsionków, - przebyty udar niedokrwienny w czasie stosowania doustnych antykoagulantów w latach 2014-2019, - stosowanie doustnych antykoagulantów zaordynowanych na co najmniej 2 kolejnych receptach <u>Kryteria wykluczenia:</u> - rozpoznanie migotania przedsionków w latach 2022-2010, - stosowanie warfaryny w latach 2011-2013, - brak stosowania jakichkolwiek antykoagulantów oraz zamiana (ang. <i>switch</i>) antykoagulantów w okresie obserwacji, - stosowanie zaordynowanych doustnych antykoagulantów przez < 30 dni w ciągu roku, - reumatyczna choroba zastawek, - przebyta operacja w obrębie zastawek serca.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Shurrab 2024 [5]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, typu IIID⁺. <u>Badanie opublikowane.</u> <u>Czas trwania leczenia:</u> IV 2011 - III 2020 (prowincja Ontario, Kanada). <u>Sponsor:</u> Foundation Grant (FDN-154333) Canadian Institute for Health Information; Northern Ontario Academic Medicine Association grant. <u>Ocena wiarygodności w skali NOS:</u> niska.	Pacjenci z migotaniem przedsionków w wieku ≥ 66 lat, stosujący apiksaban lub rywaroksaban. <u>Grupy badane:</u> - apiksaban 5 mg lub 2,5 mg /2xdziennie, N= 42 617 - rywaroksaban 20 mg lub 15 mg/1xdziennie, N= 30 725. <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.	- incydenty zakrzepowo-zatorowe (udar, przejściowy atak niedokrwienny, zatorowość systemowa), - poważne krwawienie, - jakiegokolwiek krwawienie, - zawał mięśnia sercowego, - zgon z jakichkolwiek przyczyn, - złożony punkt końcowy (poważne krwawienie, incydent zakrzepowo-zatorowy lub/i zawał mięśnia sercowego).	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie migotania przedsionków, - wiek ≥ 66 lat, - co najmniej 1 wykupiona recepta na jeden z analizowanych leków z grupy NOAC. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie warfaryny w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii NOAC, - stosowanie dabigatranu lub endoksanu, - demencja, - ciężkie choroby wątroby, - nowotwór w stadium przerzutowym, - zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna, - operacja ortopedyczna w obrębie biodra lub kolana, - dializy.
Ingason 2023 [6]	Badanie obserwacyjne, kohortowe, ogólnokrajowe (za pomocą systemu elektronicznej dokumentacji medycznej), typu IIID⁺. <u>Badanie opublikowane.</u> <u>Czas trwania leczenia:</u> III 2014 - II 2019 (Islandia) <u>Sponsor:</u> Landspítali University Hospital Research Fund (A-2018-012 to E.S.B.) oraz Icelandic Centre for Research (207113-051 to A.B.I.). <u>Ocena wiarygodności w skali NOS:</u> niska.	Pacjenci z migotaniem przedsionków, którzy rozpoczęli stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu lub dabigatranu. <u>Grupy badane:</u> - apiksaban, N=1 787 - rywaroksaban, N=2 463 - dabigatran, N=420. <u>Okres obserwacji:</u> od pierwszej realizacji recepty na NOAC do 28 II 2019 r. lub przerwania leczenia, osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego, wyjazdu z Islandii lub zmiany jednego leku NOAC na inny (średnia: 1,3 roku dla apiksabanu; 1,8 roku dla rywaroksabanu; 1,9 roku dla dabigatranu).	- jakiegokolwiek udar lub zatorowość systemowa - poważne krwawienie, - zawał mięśnia sercowego, - żyłne lub tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe, - przejściowy atak niedokrwienny, - krwotok śródczaszkowy, - poważne krwawienie z przewodu pokarmowego, - inne poważne krwawienie, - zgon z jakichkolwiek przyczyn, - zgon z przyczyn naczyniowych, - udar niedokrwienny, - udar krwotoczny.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie migotania przedsionków, - brak wcześniejszej terapii za pomocą NOAC. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - jakiegokolwiek wykupiona recepta na jeden z leków z grupy NOAC w czasie ostatnich 12 miesięcy, - stałe zamieszkanie poza Islandią - terminalna niewydolność nerek, - stenoza zastawki mitralnej, - mechaniczna zastawka serca.
Talmor-Barkan 2022 [7]	Retrospektywne badanie obserwacyjne, ogólnokrajowe (Izrael), oparte na dopasowaniu współczynnika skłonności (propensity score-matched-based), typu IIID⁺.	Pacjenci z migotaniem przedsionków, którzy rozpoczęli stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu lub dabigatranu. <u>Grupy badane:</u>	- zgon z jakichkolwiek przyczyn, - udar niedokrwienny, - zawał mięśnia sercowego, - zatorowość systemowa, - krwawienia z przewodu pokarmowego;	<u>Kryteria włączenia:</u> - osoby w wieku 20–100 lat z rozpoznaniem migotaniem przedsionków, - członkostwo w Clalit Health Services przez co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania leczenia: od 1 stycznia 2014 r. do 1 stycznia 2020 r., natomiast analiza obejmowała maksymalnie 6 lat obserwacji, do zakończenia badania w 1 maja 2020 roku. Sponsor: Brak sponsora komercyjnego. Ocena wiarygodności w skali NOS: średnia	Z całej bazy Clalit (141 992 pacjentów z migotaniem przedsionków) do analizy włączono 56 553 pacjentów, którzy stosowali DOAC. Po dopasowaniu (propensity score matching, 1:1) utworzono trzy pary porównań: a) Apiksaban vs rywaroksaban - Apiksaban: 15 668 pacjentów - Rywaroksaban: 15 668 pacjentów b) Apiksaban vs dabigatran - Apiksaban: 5 767 pacjentów - Dabigatran: 5 767 pacjentów c) Dabigatran vs rywaroksaban - Dabigatran: 5 766 pacjentów - Rywaroksaban: 5 766 pacjentów. Leki stosowano w dawkach standardowych jak i zmniejszonych (np. apiksaban w dawce standardowej 5 mg 2x dobowo, a w zredukowanej: 2,5 mg/dobowo) Okres obserwacji: do 6 lat na pacjenta (do zakończenia badania w 1 maja 2020 roku).	- krwotok śródczaszkowy; - inne krwawienia, - jakiegokolwiek krwawienia.	- wystawiona recepta na apiksaban, rywaroksaban lub dabigatran w okresie 1 stycznia 2014 – 1 stycznia 2020, - spełnienie kryteriów „continuity of care” (ciągłości opieki), zgodnie z protokołem target trial emulation, - brak przeciwwskazań do doustnych antykoagulantów poza opisanymi w kryteriach wykluczenia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - umiarkowana lub ciężka stenoza mitralna, - zastawka mechaniczna, - przeszczep serca, - niewydolność nerek – eGFR $\leq$ 30 ml/min/1,73 m². - nie spełnienie kryteriów ciągłości opieki lub brak 12-miesięcznej historii medycznej, - kwalifikacja do analizy przed 2014 r.
Jaksa 2022 [8]	Obserwacyjne badanie retrospektywne, kohortowe (za pomocą systemu elektronicznej dokumentacji medycznej danych z podstawowej opieki medycznej), typu IIID⁺. <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania leczenia: VII 2014 - XII 2020 (Wielka Brytania) Sponsor: brak Ocena wiarygodności w skali NOS: niska.	Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy rozpoczęli stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu, dabigatranu lub endoksabanu. Grupy badane: - apiksaban, N=2801 - rywaroksaban, N=2221 - dabigatran, N=261. Okres obserwacji: od rozpoczęcia terapii do zakończenia badania w grudniu 2020r. lub pierwszego wystąpienia ocenianego punktu końcowego, zgonu lub ostatniego kontaktu z lekarzem.	- udar (niedokrwienny lub krwotoczny), - zgon z jakiegokolwiek przyczyn, - zawał mięśnia sercowego, - przejściowy atak niedokrwienny - poważne krwawienie (krwotok śródczaszkowy, z przewodu pokarmowego lub urogenitalny), - założony punkt końcowy (udar i/lub zawał mięśnia sercowego i/lub dusznica bolesna).	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie niezastawkowego migotania przedsionków, - wiek $\geq$ 18 lat, - potwierdzone ryzyko udaru, - udokumentowany brak zdarzeń stanowiących oceniane punkty końcowe w badaniu, - brak realizacji recept na jakiegokolwiek NOAC w czasie ostatnich 12 miesięcy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - choroby zastawek serca, - zakrzepica żył głębokich, - zatorowość płucna, - dusznica bolesna lub wrodzone choroby serca.
Atreja 2025 [9]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne (za pomocą	Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy rozpoczęli		<u>Kryteria włączenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	elektronicznej dokumentacji medycznej systemu ubezpieczeniowego Medicare/Medicaid), typu IIID[^]. <u>Badanie opublikowane.</u> <u>Czas trwania leczenia:</u> I 2012 - XII 2019 (USA) <u>Sponsor:</u> Bristol Myers Squibb (BMS) oraz Pfizer. <u>Ocena wiarygodności w skali NOS:</u> niska.	stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu, dabigatranu lub endoksabanu. <u>Grupy badane:</u> - apiksaban, N=486 257 - rywaroksaban, N=267 991 - dabigatran, N=46 920. <u>Okres obserwacji:</u> od rozpoczęcia leczenia do 30 dni od momentu zakończenia terapii za pomocą NOAC, zamianay leku na inny NOAC, zgonu lub zakończenia badania.	- udar lub/i zatorowość systemowa, w tym: udar niedokrwieny, udar krwotoczny. - poważne krwawienie, w tym: krwotok śródczaszkowy, krwawienie z przewodu pokarmowego oraz inne incydenty krwawienia.	- rozpoznanie niezastawkowego migotania przedsionków, - realizacja recepta na lek z grupy NOAC w analizowanym okresie lub/i po upływie 12 miesięcy od diagnozy, - co najmniej 12-miesięczne objęcie stałym ubezpieczeniem zdrowotnym umożliwiającym wizyty lekarskie i realizację recept. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przewlekłe choroby, takie jak, m.in.: reumatyczna choroba zastawek serca, żylna choroba zakrzepwo-zatorowa), - przejściowe migotanie przedsionków związane z transplantacją zastawki, zapaleniem osierdza, nadczynnością tarczycy i tyreotoksykozą w czasie 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania, - ciąża.
Aoki 2025 [10]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe, typu IIID[^]. <u>Badanie opublikowane.</u> <u>Czas trwania leczenia:</u> IV 2011 - VI 2018 (Japonia) <u>Sponsor:</u> brak <u>Ocena wiarygodności w skali NOS:</u> niska.	Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy stosowali apiksaban, rywaroksaban lub dabigatran w stałych dawkach. <u>Grupy badane:</u> - apiksaban, N=287 - rywaroksaban, N=430 - dabigatran, N=211. <u>Okres obserwacji:</u> 2499 pacjento-lat; 5 lat od czasu realizacji 1. recepty na NOAC.	- poważne krwawienie, - krwawienie istotne klinicznie, - krwawienie z przewodu pokarmowego, - sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, - zawał serca niezakończony zgonem, - udar niezakończony zgonem, - zgon.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie niezastawkowego migotania przedsionków, - stosowanie analizowanych NOAC w stałych dawkach. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie NOAC we wskazaniach innych niż niezastawkowe migotanie przedsionków, - stosowanie NOAC tylko w czasie hospitalizacji, - stosowanie NOAC w czasie krótszym niż 1 miesiąc.
Grymonprez 2023 [11]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, ogólnokrajowe (za pomocą szpitalnego systemu elektronicznej dokumentacji medycznej i bazy systemu ubezpieczeniowego), typu IIID[^]. <u>Badanie opublikowane.</u> <u>Czas trwania leczenia:</u> I 2013 - I 2019 (Belgia)	Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków w wieku ≥ 45 lat, którzy rozpoczęli stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu, dabigatranu lub endoksabanu. <u>Grupy badane:</u> - apiksaban, N=66 925 - rywaroksaban, N=74 421 - dabigatran, N=28 144.	- złożony punkt końcowy (udar, zatorowość systemowa), - zawał mięśnia sercowego, - zgon z jakichkolwiek przyczyn, - poważne krwawienie, - istotne klinicznie krwawienie niebędące poważnym, - krwotok śródczaszkowy, - krwawienie z przewodu pokarmowego, - krwawienie uro-genitalne.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie niezastawkowego migotania przedsionków, - wiek ≥ 45 lat, - brak wcześniejszej terapii za pomocą NOAC <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze stosowanie NOAC, - operacje ortopedyczne w obrębie biodra lub kolana, - zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w okresie ≤ 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Sponsor:</u> Research Foundation Flanders (Grant number 11C0820N to MG). <u>Ocena wiarygodności w skali NOS:</u> niska.	<u>Okres obserwacji:</u> od rozpoczęcia terapii do pierwszego wystąpienia punktu końcowego, przerwania terapii, zmiany leczenia, zgonu lub zakończenia badania (1 I 2019 r.); 328 796 pacjento-lat; 14,7% chorych ≥ 3 lata, 3,4% chorych ≥ 5 lat.		- zastawkowe schorzenia serca, - schyłkowa choroba nerek, - realizacja ≥ 2 recept na różne dawki NOAC, - stosowanie NAC w dawkach niewskazanych do profilaktyki udaru w przebiegu migotania przedsionków.
Lau 2023 [12]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe (za pomocą systemu elektronicznej dokumentacji medycznej), typu IIID⁺. <u>Badanie opublikowane.</u> <u>Czas trwania leczenia:</u> I 2010 - XII 2019 (Francja, Niemcy, Wielka Brytania, USA) <u>Sponsor:</u> brak <u>Ocena wiarygodności w skali NOS:</u> niska.	Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy rozpoczęli stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu, dabigatranu lub endoksabanu. <u>Grupy badane:</u> - apiksaban 2,5 mg lub 5 mg/2xdziennie, N=281 320 - rywaroksaban 15 mg lub 20 mg/1xdziennie, N=172 176 - dabigatran 110 mg lub 150 mg/2xdziennie, N=61 008. <u>Okres obserwacji:</u> od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia ocenianego punktu końcowego, przerwania leczenia, zmiany leczenia na inny NOAC, zgonu lub zakończenia badania (31 XII 2019 r.).	- złożony punkt końcowy (udar niedokrwieny oraz zatorowość systemowa), - krwotok śródczaszkowy, - krwawienie z przewodu pokarmowego, - zgon z jakichkolwiek przyczyn.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie migotania przedsionków (kiedykolwiek przed oraz w okresie 90 dni po rozpoczęciu zbierania danych pacjentów na potrzeby badania), - wiek ≥ 18 lat, - brak wcześniejszego stosowania NOAC, - dostępność dokumentacji medycznej w okresie co najmniej roku przed rozpoczęciem terapii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stenoza mitralna, - nadczynność tarczycy, - mechaniczna zastawka serca, - przebyta operacja serca, - zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, - zatorowość płucna, - zaordynowanie stosowania warfaryny lub innych NOAC w okresie 180 dni przed rozpoczęciem badania; - zaordynowanie innych doustnych antykoagulantów.
Khan 2023 [13]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe, typu IIID⁺. <u>Badanie opublikowane.</u> <u>Czas trwania leczenia:</u> brak danych (Arabia Saudyjska) <u>Sponsor:</u> Prince Sattam bin Abdulaziz University (PSAU/2023/R/1444). <u>Ocena wiarygodności w skali NOS:</u> niska.	Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy stosowali apiksaban, rywaroksaban, dabigatran lub warfarynę. <u>Grupy badane:</u> - apiksaban, N=41 - rywaroksaban, N=65 - dabigatran, N=42. <u>Okres obserwacji:</u> brak danych.	- krwawienia.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie niezastawkowego migotania przedsionków, - wiek ≥ 18 lat, - stosowanie antykoagulantów przez okres 6 miesięcy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niekompletne dane medyczne, - kardiomiopatia przerostowa, - ciąża, - istotne klinicznie lub poważne epizody krwawienia w wywiadzie.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Yilmaz 2022 [14]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe, typu IIID[^]. Badanie opublikowane. Czas trwania leczenia: 2015 – 2018 (Kuwejt) Sponsor: brak. Ocena wiarygodności w skali NOS: niska.	Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy stosowali apiksaban, rywaroksaban, dabigatran lub endoksaban (także w ramach wtórnej profilaktyki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych). Grupy badane: - apiksaban 2,5 mg, N=67 - apiksaban 5 mg, N=129 - rywaroksaban 15 mg, N=163 - rywaroksaban 20 mg, N=165 - dabigatran 110 mg, N=79 - dabigatran 150 mg, N=76. Okres obserwacji: brak danych.	- incydenty zakrzepowo-zatorowe (udar niedokrwienny, przejściowy atak niedokrwienny, ostry zespół wieńcowy), - krwotok śródczaszkowy, - krwawienie z przewodu pokarmowego, - krwawienie z dróg oddechowych lub pęcherza moczowego, - zgon z jakichkolwiek przyczyn.	Kryteria włączenia: - rozpoznanie niezastawkowego migotania przedsionków, - wtórna prewencja incydentów zakrzepowo-zatorowych.

[^] Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 17. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Tanoğlu 2025 [1]

Parametr n (%)	Apiksaban (n=104)	Rywaroksaban (n=255)	Dabigatran (n=162)
Wiek	72,1±10,9	70,1±9,5	70,1±9,2
Wiek ≥75 lat	43 (41,3%)	94 (36,9%)	51 (31,7%)
Płeć żeńska	59 (56,7%)	137 (53,7%)	99 (61,1%)
Nadciśnienie tętnicze	97 (93,3%)	224 (87,8%)	150 (92,6%)
Cukrzyca	26 (25%)	70 (27,5%)	47 (29%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	31 (29,8%)	70 (27,5%)	37 (22,8%)
Choroba wieńcowa serca	30 (28,8%)	76 (29,8%)	43 (26,5%)
Zastoinowa niewydolność serca	45 (43,3%)	104 (40,8%)	69 (42,6%)
Hiperlipidemia	18 (17,3%)	54 (21,2%)	39 (24,1%)
Przewlekła choroba nerek	32 (30,8%)	71 (27,8%)	45 (27,8%)
Udar	12 (11,5%)	19 (7,5%)	19 (11,7%)
Stosowanie kłopidogrelu	5 (4,8%)	8 (3,1%)	2 (1,2%)
Stosowanie atorwastatyny	16 (15,4%)	36 (14,1%)	24 (14,8%)
Stosowanie kwasu acetylosalicylowego	4 (3,8%)	12 (4,7%)	8 (4,9%)
Stosowanie inhibitorów pompy protonowej	47 (45,2%)	110 (43,1%)	85 (52,5%)
Okres stosowania NOAC; miesiące	36,4±15,2	42,4±19,7	54,7±19,1

Parametr, n (%)	Apiksaban (n=104)	Rywaroksaban (n=255)	Dabigatran (n=162)
Punktacja w skali CHADS2	2 (2–3)	2 (1–3)	2 (1–3)

Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Kocabas 2025 [2].

Parametr, n (%) chyba że zaznaczono inaczej	Apiksaban (n=403)	Rivaroksaban (n=589)
Wiek; mediana (IQR)	73 (12)	71 (13)
Płeć żeńska	258 (64,0)	342 (58,1)
Punktacja CHA2DS2-VASc; średnia ± SD	4,07 ± 1,47	3,67 ± 1,53
Wysokie ryzyko udaru	371 (92,1)	507 (86,1)
Punktacja HAS-BLED; średnia ± SD	1,59 ± 0,98	1,43 ± 0,91
Wysokie ryzyko krwawienia	61 (15,1)	69 (11,7)
Udar lub/i przejściowy atak niedokrwienny	74 (18,4)	78 (13,2)
Choroba wieńcowa serca	144 (35,7)	189 (32,1)
Przewlekła niewydolność serca	156 (38,7)	189 (32,1)
Nadciśnienie tętnicze	336 (83,6)	460 (78,1)
Cukrzyca	133 (33,1)	182 (30,9)
Przewlekła choroba nerek	151 (37,6)	174 (29,5)
Przewlekła niewydolność wątroby	4 (1,0)	4 (0,7)
Niedokrwistość	156 (38,8)	206 (35,0)
Jednoczesna terapia przeciwplatekowa	40 (9,9)	62 (10,5)

Tabela 19. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Dawwas 2025 [3].

Parametr, n (%) chyba że zaznaczono inaczej	Apiksaban (n=31 896)	Rywaroksaban (n=31 896)	Dabigatran (n=12 054)
Wiek; średnia (SD)	77,0 (8,1)	77,0 (7,8)	77,6 (7,7)
Płeć męska	17 224 (54,0)	17 290 (54,2)	6991 (58,0)
Nadciśnienie tętnicze	20 361 (63,8)	20 660 (64,8)	5730 (47,5)
Cukrzyca	7751 (24,3)	7765 (24,3)	2436 (20,2)
Hiperlipidemia	11 359 (35,6)	11 408 (35,8)	2698 (22,4)
Choroba naczyń obwodowych	3419 (10,7)	3291 (10,3)	681 (5,7)
Choroba wątroby	586 (1,8)	548 (1,7)	71 (0,6)
Przewlekła choroba płuc	5762 (18,1)	5676 (17,8)	1467 (12,2)
Niewydolność serca	5726 (18,0)	5561 (17,4)	1448 (12,0)
Przewlekła choroba nerek	4742 (14,9)	4628 (14,5)	982 (8,2)

Parametr, n (%) chyba że zaznaczono inaczej	Apiksaban (n=31 896)	Rywaroksaban (n=31 896)	Dabigatran (n=12 054)
Dławica piersiowa	734 (2,3)	714 (2,2)	178 (1,5)
Niedokrwistość	2585 (8,1)	2528 (7,9)	598 (5,0)
Nowotwór	3293 (10,3)	3284 (10,3)	720 (6,0)
Przejściowy atak niedokrwienny	2454 (7,7)	2479 (7,8)	570 (4,7)

Tabela 20. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Chun 2024 [4].

Parametr, (%) chyba że zaznaczono inaczej	Apiksaban (n=2 320)	Rywaroksaban (n=1 702)	Dabigatran (n=965)
NOAC łącznie			
Wiek; średnia (SD)	74,02±10,41		
Płeć męska	51,0%		
Nadciśnienie tętnicze	78,9%		
Cukrzyca	36,6%		
Hiperlipidemia	55,1%		
Choroba niedokrwienna serca	31,0%		
Udar niedokrwienny	44,0%		
Krwotok śródczaszkowy	2,7%		
Niewydolność serca	15,0%		
Przewlekła choroba nerek	2,8%		
Niewydolność wątroby	8,1%		
Punktacja w skali CHA2DS2-VASc	4,08±1,77		
Punktacja w skali HASBLED	2,22±0,94		

Tabela 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Shurrab 2024 [5].

Parametr, n (%) chyba że zaznaczono inaczej	Apiksaban (n=42 617)	Rivaroksaban (n=30725)
Wiek; średnia (SD)	78,2 (7,5)	76,4 (7,0)
Płeć żeńska	51,3%	47,9%
Nadciśnienie tętnicze	83,4%	80,7%
Cukrzyca	31,6%	29,1%
Choroba naczyń obwodowych	10,2%	7,7%
Choroba wątroby (łagodnie lub umiarkowanie nasiloną)	0,4%	0,4%

Parametr, n (%) chyba że zaznaczono inaczej	Apiksaban (n=42 617)	Rivaroksaban (n=30725)
Udar	4,8%	3,0%
Przejściowy atak niedokrwienny	1,3%	1,0%
Zawał mięśnia sercowego	6,7%	5,7%
Niewydolność serca	28,3%	22,8%
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	27,8%	26,3%
Przewlekła choroba nerek	9,4%	6,3%
Przezskórna interwencja wieńcowa	3,4%	3,1%
Pomostowanie tętnic wieńcowych	1,6%	1,5%
Niedokrwistość	6,0%	4,2%
Choroba reumatyczna	0,8%	0,7%

Tabela 22. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Ingason 2023 [6].

Parametr	Apiksaban (n=1 787)	Rywaroksaban (n=2 463)	Dabigatran (n=420)
Wiek; średnia (SD)	73,8 (12,0)	70,7 (11,4)	71,3 (12,0)
Płeć męska, n (%)	976 (54,6)	1526 (62,0)	245 (58,3)
Punktacja w skali CHA2DS2-VASc, średnia (SD)	2,8 (1,6)	2,4 (1,5)	2,6 (1,5)
Choroby współistniejące, n (%)			
Nadciśnienie tętnicze	1245 (69,7)	1613 (65,5)	298 (71,0)
Cukrzyca	84 (4,7)	84 (3,4)	22 (5,2)
Niedokrwienna choroba serca	142 (7,9)	187 (7,6)	34 (8,1)
Choroba naczyń obwodowych	81 (4,5)	91 (3,7)	16 (3,8)
Choroba wątroby	17 (1,0)	13 (0,5)	0 (0,0)
Przewlekła choroba płuc	105 (5,9)	90 (3,7)	20 (4,8)
Zastoinowa niewydolność serca	158 (8,8)	156 (6,3)	34 (8,1)
Choroba nerek (o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu)	61 (3,4)	59 (2,4)	9 (2,1)
Choroba naczyń mózgowych	207 (11,6)	125 (5,1)	25 (6,0)
Choroba wrzodowa	42 (2,4)	27 (1,1)	9 (2,1)
Choroba nowotworowa	207 (11,6)	191 (7,8)	38 (9,0)
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	27 (1,5)	59 (2,4)	4 (1,0)
Wcześniejsze krwawienie z przewodu pokarmowego	80 (4,5)	68 (2,8)	19 (4,5)
Choroba tkanki łącznej	35 (2,0)	45 (1,8)	8 (1,9)

Tabela 23. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z Talmor-Barkan 2022 [7] – po dopasowaniu populacji; dla porównania apiksaban vs rywaroksaban.

Parametr, dla parametrów ciągłych – średnia (SD), dla dychotomicznych – n (%)	Apiksaban (n=15 668)	Rywaroksaban (n=15 668)	SMD
Wiek (lata)	76,2 (9,6)	76,2 (9,6)	0
Mężczyźni (%)	7547 (48,2%)	7523 (48,0%)	0,004
BMI (kg/m ²)	29,8 (5,9)	29,9 (5,9)	-0,017
Hemoglobina (g/dl)	13,0 (1,7)	13,0 (1,6)	0
Bilirubina (mg/dl)	0,7 (0,3)	0,7 (0,3)	0
AST (U/L)	23,8 (14,4)	23,5 (12,8)	0,022
ALT (U/L)	21,1 (20,0)	20,4 (15,7)	0,039
ALP (IU/L)	85,5 (39,7)	84,5 (41,6)	0,025
PLT (mcL)	229,9 (76,9)	228,6 (73,4)	0,017
Cholesterol LDL (mg/dl)	90,3 (31,6)	90,8 (30,7)	-0,016
Kreatynina (μmol/L)	1,0 (0,3)	1,0 (0,3)	0
HbA1C (%)	6,4 (1,1)	6,4 (1,1)	0
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	76,3 (23,1)	76,2 (23,2)	0,004
CHA2DS2-VASc	4,1 (1,5)	4,1 (1,5)	0
HAS-BLED	2,9 (0,7)	2,9 (0,7)	0
Cukrzyca (%)	7537 (48,1%)	7521 (48,0%)	0,002
Nadciśnienie (%)	14067 (89,8%)	14005 (89,4%)	0,013
Krwawienie ogółem (%)	1508 (9,6%)	1517 (9,7%)	-0,003
Krwawienie GI (%)	581 (3,7%)	567 (3,6%)	0,005
Krwotok śródczaszkowy (%)	723 (4,6%)	700 (4,5%)	0,005
Inne krwawienie (%)	273 (1,7%)	317 (2,0%)	-0,022
Zawał serca (%)	2546 (16,2%)	2539 (16,2%)	0
Choroba wieńcowa (%)	2698 (17,2%)	2559 (16,3%)	0,024
Udar (%)	1193 (7,6%)	1163 (7,4%)	0,008
TAVI (%)	93 (0,6%)	52 (0,3%)	0,045
Zastawka mechaniczna (%)	442 (2,8%)	303 (1,9%)	0,059
Niewydolność serca (%)	4701 (30,0%)	4768 (30,4%)	-0,009
Choroba tętnic obwodowych (%)	2509 (16,0%)	2399 (15,3%)	0,019
Marskość (%)	127 (0,8%)	123 (0,8%)	0

Tabela 24. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z Talmor-Barkan 2022 [7] – po dopasowaniu populacji; dla porównania apiksaban vs dabigatran.

Parametr, dla parametrów ciągłych – średnia (SD), dla dychotomicznych – n (%)	Apiksaban (n=5 767)	Dabigatran (n=5 767)	SMD
Wiek (lata)	74,5 (9,8)	74,5 (9,8)	0
Mężczyźni (%)	2887 (50,1%)	2916 (50,6%)	-0,01

Parametr, dla parametrów ciągłych – średnia (SD), dla dychotomicznych – n (%)	Apiksaban (n=5 767)	Dabigatran (n=5 767)	SMD
BMI (kg/m ²)	29,9 (6,0)	29,9 (5,9)	0
Hb (g/dl)	13,1 (1,7)	13,1 (1,6)	0
Bilirubina (mg/dl)	0,7 (0,4)	0,7 (0,4)	0
AST (U/L)	23,9 (12,1)	23,8 (11,7)	0,008
ALT (U/L)	21,6 (19,2)	21,5 (22,9)	0,005
ALP (IU/L)	85,4 (39,7)	83,9 (35,6)	0,04
PLT (mcL)	231,9 (79,7)	229,0 (72,5)	0,038
Cholesterol LDL (mg/dl)	89,4 (31,9)	89,6 (30,9)	-0,008
Kreatynina (μmol/L)	6,4 (1,1)	6,4 (1,0)	0
HbA1C (%)	0,9 (0,3)	0,9 (0,2)	0
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	79,1 (22,3)	79,3 (22,9)	-0,009
CHA2DS2-VASc	3,9 (1,5)	3,9 (1,5)	0
HAS-BLED	2,9 (0,7)	2,9 (0,8)	0
Cukrzyca (%)	2721 (47,2%)	2659 (46,1%)	0,022
Nadciśnienie (%)	5049 (87,5%)	5018 (87,0%)	0,015
Krwawienie ogółem (%)	590 (10,2%)	602 (10,4%)	-0,007
Krwawienie GI (%)	218 (3,8%)	225 (3,9%)	-0,005
Krwotok śródczaszkowy (%)	287 (5,0%)	301 (5,2%)	-0,009
Inne krwawienie (%)	115 (2,0%)	99 (1,7%)	0,022
Zawał serca (%)	1014 (17,6%)	1000 (17,3%)	0,008
Choroba wieńcowa (%)	1075 (18,6%)	1014 (17,6%)	0,026
Udar (%)	512 (8,9%)	535 (9,3%)	-0,014
TAVI (%)	28 (0,5%)	27 (0,5%)	0
Zastawka mechaniczna (%)	157 (2,7%)	131 (2,3%)	0,026
Niewydolność serca (%)	1591 (27,6%)	1549 (26,9%)	0,016
Choroba tętnic obwodowych (%)	851 (14,8%)	805 (14,0%)	0,023
Marskość (%)	43 (0,7%)	38 (0,7%)	0

Tabela 25. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Talmor-Barkan 2023 przed dopasowaniem populacji.

Parametr	Apiksaban (n=35 101)	Rywaroksaban (n=15 682)	Dabigatran (n=5 770)
Wiek; średnia (SD)	78,2 (9,4)	76,1 (9,7)	74,5 (9,9)
Płeć męska	17,074 (48,6%)	7,533 (48,0%)	2,919 (50,6%)
BMI (kg/m ²)	29,4 (5,8)	29,9 (5,9)	29,9 (5,9)
Cukrzyca	16,401 (46,7%)	7,524 (48,0%)	2,659 (46,1%)
Punktacja w skali CHA2DS2-VASc	4,3 (1,4)	4,1 (1,5)	3,9 (1,5)

Parametr	Apiksaban (n=35 101)	Rywaroksaban (n=15 682)	Dabigatran (n=5 770)
Punktacja w skali HAS-BLED	3,0 (0,8)	3,1 (0,8)	3,0 (0,9)
Nadciśnienie tętnicze	31,519 (89,8%)	14,008 (89,3%)	5,019 (87,0%)
Zawał mięśnia sercowego	6,261 (17,8%)	2,540 (16,2%)	1,000 (17,3%)
Choroba wieńcowa serca	6,658 (19,0%)	2,560 (16,3%)	1,014 (17,6%)
Udar	3,027 (8,6%)	1,163 (7,4%)	535 (9,3%)
Zastoinowa niewydolność serca	11,325 (32,3%)	4,773 (30,4%)	1,550 (26,9%)
Choroba tętnic obwodowych	5,887 (16,8%)	2,399 (15,3%)	805 (14,0%)
Przecewnikowa implantacja zastawki aortalnej	263 (0,7%)	52 (0,3%)	27 (0,5%)
Zastawka protetyczna	1,115 (3,2%)	303 (1,9%)	131 (2,3%)
Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego	1,451 (4,1%)	657 (4,2%)	246 (4,3%)
Jakiegokolwiek wcześniejsze krwawienia	7,729 (22,0%)	3,092 (19,7%)	1,307 (22,7%)

Tabela 26. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Jaksa 2022 [8].

Parametr, n (%) chyba że zaznaczono inaczej	Apiksaban (n=2 801)	Rywaroksaban (n=2 221)	Dabigatran (n=261)
Wiek; średnia (SD)	77,35 (8,54)	76,71 (8,62)	76,23 (8,56)
Płeć żeńska	1070 (38,2%)	785 (35,3%)	81 (31,0%)
Nadciśnienie tętnicze	2046 (73,0%)	1654 (74,5%)	205 (78,5%)
Cukrzyca	706 (25,2%)	657 (29,6%)	74 (28,4%)
Osteoporoza lub złamanie biodra	245 (8,7%)	145 (6,5%)	16 (6,1%)
Anemia	365 (13,0%)	276 (12,4%)	21 (8,0%)
Demencja	75 (2,7%)	50 (2,3%)	2 (0,8%)
Astma lub obturacyjna przewlekła choroba płuc	525 (18,7%)	451 (20,3%)	52 (19,9%)
Niewydolność serca	366 (13,1%)	287 (12,9%)	25 (9,6%)
Przewlekła choroba nerek	695 (24,8%)	527 (23,7%)	56 (21,5%)
Choroba nowotworowa	564 (20,1%)	477 (21,5%)	54 (20,7%)
Stosowanie kwasu acetylosalicylowego	824 (29,4%)	709 (31,9%)	93 (35,6%)
Stosowanie innych niż aspiryna leków przeciwplatek	164 (5,9%)	123 (5,5%)	16 (6,1%)
Stosowanie warfaryny	391 (14,0%)	397 (17,9%)	41 (15,7%)

Tabela 27. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Atreja 2025 [9].

Parametr, n (%) chyba że zaznaczono inaczej	Apiksaban (n=486 257)	Rywaroksaban (n=267 991)	Dabigatran (n=46 920)
Wiek; średnia (SD)	78,24 7,67	76,99 7,34	76,67 7,24
Płeć żeńska	52,79%	49,46%	48,41%
Udar lub zatorowość systemowa	12,87%	10,67%	12,32%
Przejęciowy atak niedokrwienny	11,28%	8,59%	9,03%
Zastoinowa niewydolność serca	27,48%	24,12%	25,04%
Choroba wieńcowa serca	41,70%	39,59%	41,06%
Nadciśnienie tętnicze	85,07%	83,95%	84,30%
Zawał mięśnia sercowego	11,61%	9,71%	9,28%
Cukrzyca	34,58%	33,62%	34,88%
Choroba nerek	26,44%	19,16%	17,12%
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	29,03%	27,64%	27,20%
Krwawienia w wywiadzie	17,18%	15,91%	15,66%
Dyspepsja	18,70%	18,32%	17,75%

Tabela 28. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Aoki 2025 [10].

Parametr, n (%) chyba że zaznaczono inaczej	Apiksaban (n=287)	Rywaroksaban (n=430)	Dabigatran (n=211)
Wiek; mediana (zakres)	78 (69–83)	72 (66–79)	71 (64–77)
Płeć męska/żeńską; n	173/114	270/160	149/62
Punktacja w skali CHADS2-VASc; mediana (zakres)	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3–5)
Punktacja w skali HAD-BLED; mediana (zakres)	3 (3–4)	3 (3–4)	3 (3–4)
Niedokrwienna niewydolność serca	91 (32%)	104 (24%)	38 (18%)
Choroba naczyniowa mózgu	45 (16%)	69 (16%)	33 (16%)
Nadciśnienie tętnicze	230 (80%)	355 (83%)	182 (86%)
Przewlekła choroba serca	161 (56%)	230 (53%)	145 (69%)
Cukrzyca	78 (27%)	120 (28%)	46 (22%)
Choroba tętnic obwodowych	22 (8%)	28 (7%)	7 (3%)
Przewlekła choroba nerek	192 (67%)	209 (49%)	92 (44%)
Jednoczesne stosowanie niskich dawek aspiryny	60 (21%)	86 (20%)	46 (22%)
Krwawienia z przewodu pokarmowego w wywiadzie	5 (2%)	6 (1%)	3 (1%)
Choroba nowotworowa	24 (8%)	45 (10%)	13 (6%)

Tabela 29. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Grymonprez 2023 [11].

Parametr, n (%) chyba że zaznaczono inaczej	Apiksaban (n=66 925)	Rywaroksaban (n=74 421)	Dabigatran (n=28 144)
Wiek; średnia $\pm$ SD	77,3 $\pm$ 9,8	75,6 $\pm$ 10,4	76,0 $\pm$ 9,8
Płeć żeńska	32,892 (49,1%)	35,188 (47,3%)	13,130 (46,7%)
Przebyty udar lub/i zatorowość systemowa	11,697 (17,5%)	7,815 (10,5%)	4,875 (17,3%)
Choroba zastawek serca	9,673 (14,5%)	8,145 (10,9%)	3,109 (11,0%)
Punktacja w skali CHA2DS2-VASc	3,8 $\pm$ 1,8	3,4 $\pm$ 1,7	3,5 $\pm$ 1,7
Zastoinowa niewydolność serca	12,097 (18,1%)	10,841 (14,6%)	3,581 (12,7%)
Dyslipidemia	39,373 (58,8%)	40,510 (54,4%)	16,333 (58,0%)
Nadciśnienie tętnicze	46,477 (69,4%)	47,785 (64,2%)	18,382 (65,3%)
Przewlekła choroba wątroby	2,175 (3,3%)	2,235 (3,0%)	738 (2,6%)
Cukrzyca	23,051 (34,4%)	21,922 (29,5%)	7,890 (28,0%)
Choroba tętnic obwodowych	5,757 (8,6%)	4,865 (6,5%)	1866 (6,6%)
Przewlekła choroba nerek	9,284 (13,9%)	6,869 (9,2%)	1861 (6,6%)
Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego	28,060 (41,9%)	29,564 (39,7%)	11,430 (40,6%)
Choroba nowotworowa	6,930 (10,4%)	7,369 (9,9%)	2,480 (8,8%)

Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Lau 2022 [12].

Parametr	Apiksaban (n=281 320)	Rywaroksaban (n=172 176)	Dabigatran (n=61 008)
Wiek $\geq$ 65 lat, %	77% - 87%	73% - 83%	75% - 83%
Płeć żeńska, %	42% - 50%	38% - 47%	40% - 47%
Punktacja w skali CHA2DS2-VASc; średnia	2,8 - 3,9	2,5 - 3,6	2,6 - 3,7

Tabela 31. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Khan 2023 [13].

Parametr	Apiksaban (n=41)	Rywaroksaban (n=65)	Dabigatran (n=42)
Wiek;			
18-64	26	37	25
65-74	9	16	15
$\geq$ 75 lat	9	12	2
Płeć żeńska; n	17	31	18
Płeć męska; n	24	34	24
Nadciśnienie tętnicze; n	27	44	24
Cukrzyca; n	22	38	33

Parametr	Apiksaban (n=41)	Rywaroksaban (n=65)	Dabigatran (n=42)
Choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym/ choroba wieńcowa serca; n	8	28	12
Trombocytopenia; n	3	13	0

Tabela 32. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Yilmaz 2022 [14].

Parametr	Apiksaban 2,5 mg (n=41)	Apiksaban 5 mg (n=41)	Rywaroksaban 15 mg (n=65)	Rywaroksaban 20 mg (n=65)	Dabigatran 110 mg (n=42)	Dabigatran 150 mg (n=42)
Wiek; średnia $\pm$ SD	78,8 $\pm$ 8	71,1 $\pm$ 7,8	76,4 $\pm$ 8,8	67,5 $\pm$ 10	76,3 $\pm$ 9,5	68,3 $\pm$ 11,3
Płeć żeńska	45 (67,2)	89 (69)	102 (62,6)	99 (60)	45 (57)	47 (61,8)
Nadciśnienie tętnicze	53 (79,1)	108 (83,7)	128 (78,5)	113 (68,5)	59 (74,7)	59 (77,6)
Cukrzyca	18 (26,9)	44 (34,1)	45 (27,6)	52 (31,5)	17 (21,5)	23 (30,3)
Choroba wieńcowa serca	20 (29,9)	26 (20,2)	37 (22,7)	39 (23,6)	19 (24,1)	15 (19,7)
Przewlekła niewydolność serca	37 (55,2)	58 (45)	73 (44,8)	67(40,6)	35 (44,3)	28 (36,8)
Punktacja w skali CHA2DS2-VASc	4,8 $\pm$ 1,6	4,2 $\pm$ 1,6	4,4 $\pm$ 1,5	3,9 $\pm$ 1,7	4,1 $\pm$ 1,6	3,8 $\pm$ 1,7

3.5. Charakterystyka badań (critical appraisal) dotyczących zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, zidentyfikowanych przez Agencję

Tabela 33. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową – uzupełnienie danych klinicznych na wnioski Agencji.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Bradley i wsp. 2024 [15]	Badanie retrospektywne, kohortowe, typ badania IIID^ (podejście do testowanej hipotezy: <i>brak danych</i>). Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego. <u>Czas trwania badania:</u> między październikiem 2010 r. a lutym 2022 r. <u>Sponsor:</u> brak danych. <u>Ocena w skali NOS:</u> badanie dostępne w postaci abstraktu co ogranicza możliwość wiarygodnej oceny (w zawiązku z tym odstąpiono od oceny).	Pacjenci niezastawkowym z migotaniem przedsionków. Apiksaban: n=96 057 vs rywaroksaban: 57 932. Rywaroksaban n=57 399 vs dabigatran n=20 188. Dabigatran n=20 163 vs apiksaban n=96 668. Leki stosowano w standardowych dawkach, nie podano szczegółów.	Okres obserwacji: od października 2010 do lutego 2022	Nie podano	- duże krwawienia pozaczaszkowe; - krwawienia z przewodu pokarmowego; - krwotoki wewnątrzczaszkowe.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF). - wiek ≤ 65 lat (użytkownicy NOAC w FDA Sentinel System); - osoby nowo rozpoczynające stosowanie doustnych antykoagulantów w standardowych dawkach: apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu. - rozpoznanie NVAF w ciągu 183 dni przed rozpoczęciem leczenia NOAC; - okres obserwacji: od października 2010 do lutego 2022. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - terapia nerkozastępcza; - przebycie zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, alloplastyki stawu; - zwężenie zastawki mitralnej; - wymiana lub naprawa zastawki serca; - dializoterapia.
Meinert i wsp. 2025a [17], [16]	Badanie obserwacyjne, wielośrodkowe, kohortowe, oparte na danych dotyczące badań klinicznych w Wielkiej Brytanii	Dorośli pacjenci niezastawkowym z migotaniem przedsionków stosujący leki przeciwartymiczne, N=44 435.	Pacjenci byli obserwowani do momentu wystąpienia zdarzenia, zmiany lub przerwania leczenia, zgonu	Nie podano	- wystąpienie niedokrwinnego udaru mózgu / przemijającego napadu niedokrwinnego / zatorowości systemowej; - hospitalizacja z powodu któregośkolwiek z tych zdarzeń;	<u>Kryteria włączenia:</u> - nowo zdiagnozowane niezastawkowe migotanie przedsionków między 1 stycznia 2011 a 22 czerwca 2020 (baza CPRD) lub 12 grudnia 2020 (baza RAMQ); - wiek ≥ 18 lat;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	(United Kingdom's Clinical Practice Research Datalink) i dane dotyczące roszczeń administracyjnych w Quebecu, typ badania IIID^ (podejście do testowanej hipotezy: <i>brak danych</i>). Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. <u>Czas trwania badania:</u> Lata 2011–2020. <u>Sponsor:</u> brak sponsora; brak finansowania zewnętrznego. <u>Ocena w skali NOS:</u> średnia	Pacjenci leczeni DOAC (apiksabanem, rywaroksabanem, edoksabanem, dabigatranem), N=29 071. Pacjenci leczeni VKA: 15 364. Nie podano informacji o dawkowaniu ww. leków.	lub końca okresu badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.		- poważne krwawienie; - hospitalizacja z powodu istotnego krwawienia; - wystąpienie krwotoku śródczaszkowego, krwawienia z przewodu pokarmowego lub innego poważnego krwawienia.	- co najmniej 365 dni historii medycznej dostępnej w bazie przed rozpoznaniem migotania przedsionków; - brak wcześniejszej choroby zastawkowej serca; - rozpoczęcie terapii DOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) lub VKA po rozpoznaniu NVAF; - stosowanie leku antyarytmicznego nakładające się w czasie z terapią antykoagulacyjną (flecainid, propafenon, amiodaron, dronedaron, sotalol, werapamil, diltiazem); - brak stosowania doustnego antykoagulantu w ciągu 1 roku przed włączeniem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - < 365 dni historii danych medycznych w bazie przed rozpoznaniem migotania przedsionków; - choroba zastawkowa serca; - nadczynność tarczycy w ciągu roku przed rozpoznaniem migotania przedsionków; - stosowanie jakiegokolwiek doustnego antykoagulantu w ciągu roku przed włączeniem do badania.
Meinert i wsp. 2025b [19], [18]	Badanie obserwacyjne, wielośrodkowe, kohortowe, oparte na danych dotyczące badań klinicznych w Wielkiej Brytanii (United Kingdom's Clinical Practice	Dorośli pacjenci niezastawkowym z migotaniem przedsionków stosujący leki przeciwartymiczne, N=54 078. Pacjenci leczeni DOAC: - apiksaban – 48%; - dabigatran – 12%;	Pacjenci byli obserwowani do momentu wystąpienia zdarzenia, zmiany lub przerwania leczenia, cenzury administracyjnej,	Nie podano	- wystąpienie niedokrwinnego udaru mózgu / przemijającego napadu niedokrwinnego / zatorowości systemowej; - hospitalizacja z powodu któregośkolwiek z tych zdarzeń; - poważne krwawienie;	<u>Kryteria włączenia:</u> - nowo zdiagnozowane niezastawkowe migotanie przedsionków w latach 2011–2020; - wiek ≥ 18 lat; - minimum 365 dni historii medycznej w bazie danych przed włączeniem do badania; - brak stosowania DOAC w ciągu roku przed datą włączenia;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Research Datalink) i dane dotyczące roszczeń administracyjnych w Quebecu, typ badania IIIE[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>brak danych</i>). Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. <u>Czas trwania badania:</u> Lata 2011–2020. <u>Sponsor:</u> brak sponsora; brak finansowania zewnętrznego. <u>Ocena w skali NOS:</u> średnia	- edoksaban – 2%; - rywaroksaban – 38%. Nie podano informacji o dawkowaniu ww. leków.	zgonu lub końca okresu badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.		– hospitalizacja z powodu istotnego krwawienia; - wystąpienie krwotoku śródczaszkowego, krwawienia z przewodu pokarmowego lub innego poważnego krwawienia.	- rozpoczęcie terapii DOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) po rozpoznaniu NVAF; - dodanie leku antyarytmicznego (blokery kanałów sodowych: flekainid, propafenon; blokery kanałów potasowych: amiodaron, dronedaron, sotalol; blokery kanałów wapniowych: werapamil, diltiazem) w dniu rozpoczęcia DOAC lub później, przy nakładających się okresach terapii <u>Kryteria wykluczenia:</u> - choroba zastawkowa serca kiedykolwiek w przeszłości; - nadczynność tarczycy w ciągu roku przed włączeniem do badania; - stosowanie DOAC w roku poprzedzającym; - stosowanie leków antyarytmicznych w roku poprzedzającym rozpoczęcie DOAC.
Nemola i wsp. 2023 [20]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe, typ badania IIID[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>brak danych</i>). Badanie opublikowane,	Pacjenci niezastawkowym z migotaniem przedsionków, N=684 finalnie włączonych do analizy. Pacjenci leczeni DOAC: 174 (23%) = dabigatranem, 175 (23%) apiksabanem, 190 (25%) rywaroksabanem i 214 (29%) edoksabanem	3 lata okresu obserwacji.	Z początkowej liczby 753 pacjentów wykluczono 72 pacjentów z powodu utraty możliwości dalszej obserwacji	- preferencje odnośnie wyboru leków; - wystąpienie zdarzenia zatorowo-zakrzepowego, poważnych krwawień wg skali ISTH.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, leczeni jednym z ocenianych DOAC. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego. <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> brak danych. <u>Ocena w skali NOS:</u> badanie dostępne w postaci abstraktu co ogranicza możliwość wiarygodnej oceny (w zawiązku z tym odstąpiono od oceny).	(brak danych na temat dawkowania).				
O'Shea i wsp. 2025 [21]	Badanie retrospektywne kohortowe,, wielośrodkowe, typu IIID^ (podejście do testowanej hipotezy: <i>brak danych</i>). Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. <u>Czas trwania badania:</u> okres obserwacji i zbierania danych	Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, N=2308 uwzględniono w finalnej analizie. Pacjenci stosowali DOAC: apiksaban, rywaroksaban lub dabigatran (edoksaban nie był analizowany, ponieważ liczba pacjentów stosujących go była zbyt mała). Nie podano konkretnych dawek stosowanych leków, ale zaznaczono, że były zgodne z zalecanymi.	<u>Okres obserwacji:</u> - średni czas obserwacji dla poważnych krwawień: 2,14 roku; krwawień z przewodu pokarmowego: 2,23 roku; udaru: 1,72 roku.	Nie dotyczy/nie podano	- główny punkt końcowy - czas do pierwszego poważnego krwawienia zdefiniowany zgodnie z kryteriami International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH); - czas do pierwszego krwawienia w podkategorii: krwotok wewnętrzny lub krwotok z przewodu pokarmowego; - czas do pierwszego udaru (Analiza była ograniczona wyłącznie do pacjentów bez wcześniejszego udaru przed rozpoczęciem terapii DOAC).	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z niezastawkowym z migotaniem przedsionków otrzymujący DOAC, którzy mieli co najmniej dwie wizyty w dowolnym ośrodku Mayo Clinic, w okresie od stycznia 2001 do grudnia 2017. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - antykoagulacja wyłącznie z powodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej; - przebyta skrzepina wewnątrzsercowa lub epizod małopłytkowości indukowanej heparyną; - umiarkowane lub ciężkie zwężenie zastawki mitralnej; - choroba reumatyczna serca, - schyłkowa niewydolność nerek wymagająca dializoterapii lub klirens kreatyniny < 15 mL/min; - przerwanie terapii DOAC lub zmiana antykoagulantu w trakcie obserwacji; - czas obserwacji < 30 dni;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	obejmował lata 2001–2017. <u>Sponsor:</u> brak sponsora. <u>Ocena w skali NOS:</u> <u>średnia.</u>					- stosowanie edoksabanu (z powodu zbyt małej liczby danych), - brak dokumentacji odnośnie klirensu kreatyniny; - wynik CHA₂DS₂-VASc < 2.
Lip i wsp. 2026 [24]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe, oparte na analizie danych z bazy Optum's Clinformatics Data Mart Database, typu IIID⁺ (podejście do testowanej hipotezy: <i>brak danych</i>). Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. <u>Czas trwania badania:</u> Badanie obejmuje dane kliniczne z lat 2012–2024, a okres rozpoczęcia terapii DOAC badanych pacjentów przypada na 2013–2023.	Dorośli pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy otrzymali apiksaban lub rywaroksaban i doświadczyli krwawienia podczas terapii. Po przyjęciu założonych kryteriów kwalifikacji do analizy włączono 59 620 pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie apiksabanu i 21 004 którzy rozpoczęli stosowanie rywaroksabanu. Spośród osób, które rozpoczęły stosowanie apiksabanu, 42 560 (71,4%) było stałymi użytkownikami apiksabanu, 16 013 (26,9%) nie stosowało go stale (impersistent), a 1047 (1,8%) zmieniło lek na inny OAC, przy czym 408 inicjatorów apiksabanu (0,7%)	<u>Okres leczenia:</u> - Od daty rozpoczęcia terapii DOAC (index DOAC initiation date) Pacjenci musieli mieć pierwszą receptę na DOAC między 1 stycznia 2013 r. a 30 września 2023 r. - do ≥90 dni po krwawieniu (dla persistent users): osoby kontynuujące musiały utrzymać terapię lub wznowić ją w ciągu 90 dni po zdarzeniu krwawienia; - dla osób zmieniających terapię (switchers): zmiana DOAC musiała nastąpić ≤90 dni po krwawieniu, a	Nie dotyczy/nie podano	Główny punkt końcowy: duże krwawienia - zdefiniowane według kodów ICD w rozszczeniach szpitalnych jako pierwotna diagnoza lub procedura związana z dużym krwawieniem. Obejmowały trzy kategorie: - krwawienie z przewodu pokarmowego; - krwotok wewnątrzczaszkowy (ICH) Inne duże krwawienia (np. krwawienia z innych lokalizacji o znaczeniu klinicznym) Pozostałe punkty końcowe: - udar [krwotoczny lub niedokrwieny]/zatorowość systemowa	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat; - rozpoznanie migotania przedsionków niezwiązanego z wadą zastawkową (NVAf) (≥1 kod ICD-9 lub ICD-10) przed lub w dniu rozpoczęcia DOAC; - rozpoczęcie terapii nowym doustnym antykoagulantem (DOAC) w okresie 1.01.2013–30.09.2023 r.; - ≥6 miesięcy ciągłej historii ubezpieczeniowej przed datą rozpoczęcia DOAC; - co najmniej 1 epizod krwawienia występujący podczas leczenia wyjściowym DOAC (od inicjacji do 30 dni po końcu ostatniej recepty); - ≥1 dzień okresu obserwacji po zdarzeniu krwawienia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - choroba zastawkowa serca lub operacja zastawkowa / transplantacja w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem DOAC; - zakrzepica żył głębokich (VTE) lub <i>przemijające migotanie przedsionków</i> w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem DOAC; - operacja endoprotezy biodra lub kolana w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem DOAC; - ciąża w dowolnym momencie okresu badania; - stosowanie jakiegokolwiek OAC w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem DOAC (nie-nowi użytkownicy); - >1 recepta na OAC w dniu inicjacji (jednoczesne stosowanie kilku antykoagulantów);

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>Sponsor:</u> Pfizer and Bristol Myers Squibb Alliance <u>Ocena w skali NOS:</u> <u>średnia.</u>	zmieniło lek na rywaroksaban. Spośród osób, które rozpoczęły stosowanie rywaroksabanu, 13 957 (66,5%) było stałymi użytkownikami rywaroksabanu, 5707 (27,2%) było użytkownikami niestałymi (impersistent), a 1340 (6,4%) zmieniło lek na inny OAC, przy czym 901 inicjatorów rywaroksabanu (4,3%) zmieniło lek na apiksaban. W badaniu uwzględniono standardowe i obniżone dawki obu leków, zgodne z praktyką kliniczną (apiksaban – standardowo 5 mg 2x dobowo, obniżona dawka: 2,5 mg 2x dobowo; rywaroksaban standardowo: 20 mg 1x dobowo, obniżona dawka: 10 lub 15 mg 1x dobowo). Zdecydowana większość pacjentów stosowała standardowe dawki obu leków.	nowe leczenie trwało do momentu spełnienia kryterium zakończenia obserwacji. <u>Okres obserwacji:</u> Dla osób leczonych apiksabanem (po PSM): - dla osób zmieniających leczenie: średnio 304 dni, mediana 167 dni - dla osób stale stosujących apiksaban: średnio 345 dni, mediana 203 dni Osoby leczone rywaroksabanem (po PSM): - osoby zmieniające leczenie: średnio 383 dni, mediana 207 dni - dla osób stale stosujących rywaroksaban: średnio 394 dni, mediana 222 dni.			- stosowanie >1 OAC w momencie zdarzenia krwawienia; - 0 dni obserwacji po epizodzie krwawienia (brak obserwacji); - początkowe leczenie dabigatranem lub edoksabanem (zbyt mała populacja do analizy).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Wang i wsp. 2023 [23]	Badanie kohortowe, oparte na analizie danych z Hong-Kongu, typ badania niemożliwy do określenia z uwagi na szczątkowe dane[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>brak danych</i>). Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego. <u>Czas trwania badania:</u> Dane kliniczne pacjentów z lat 2016-2020. <u>Sponsor:</u> brak danych. <u>Ocena w skali NOS:</u> badanie dostępne w postaci abstraktu co ogranicza możliwość wiarygodnej oceny (w związku z tym odstąpiono od oceny).	Pacjenci w podeszłym wieku, z migotaniem przedsionków, N=1725. Pacjenci leczeni DOAC (w tym apiksabanem, rywaroksabanem, dabigatranem), pacjenci leczeni lekami przeciwkrwotocznymi oraz pacjenci nieleczeni lekami przeciwzakrzepowymi (brak danych na temat dawkowania jak i liczby pacjentów stosujących poszczególne terapie).	Brak precyzyjnych danych, tylko informacja o okresie zbierania danych w latach 2016-2020.	Nie dotyczy/nie podano	- ocena ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny; - ocena ryzyka udaru niedokrwinnego/zatorowości systemowej; - ocena ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE).	<u>Kryteria włączenia:</u> - korzystając z elektronicznej bazy danych medycznych w Hongkongu, zidentyfikowano pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy byli hospitalizowani z powodu ostrego udaru niedokrwinnego/przebiegu ataku niedokrwinnego z historią migotania przedsionków lub z nowo zdiagnozowanym migotaniem przedsionków w latach 2016–2020; - pacjenci w wieku ≥85 lat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.

[^] Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

OAC – doustny antykoagulant; PSM - propensity score matching.

Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Bradley i wsp. 2024 [15].

Porównanie	Użytkownicy – lek A	Użytkownicy – lek B	% kobiet	Średni wiek [lata]
Rywaroksaban vs apiksaban	57 932 (rywaroksaban)	96 057 (apiksaban)	28%	56
Rywaroksaban vs dabigatran	57 399 (rywaroksaban)	20 188 (dabigatran)	25%	56
Dabigatran vs apiksaban	20 163 (dabigatran)	96 668 (apiksaban)	28%	56

Tabela 35. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Meinert i wsp. 2025a [17] – kohorta z Clinical Practice Research Datalink (CPRD) Aurum.

Cecha	Przed IPTW		SMD (standaryzowa na średnia różnica)	Po IPTW		SMD (standaryzowana średnia różnica)
	DOACs (n=7 896)	VKAs (n=6 791)		DOACs (n=7 893)	VKAs (n=6 814)	
Stosowany lek przeciwyarytmiczny, n (%)						
Amiodaron	1 776 (22,49)	1 583 (23,31)		1 661 (21,04)	1 708 (25,07)	
Diltiazem	3 235 (40,97)	2 839 (41,81)		3 326 (42,13)	2 739 (40,20)	
Dronedaron	54 (0,68)	66 (0,97)		55 (0,69)	63 (0,93)	
Flekainid	1 039 (13,16)	541 (7,97)		1 024 (12,98)	554 (8,12)	
Propafenon	28 (0,35)	23 (0,34)		29 (0,37)	24 (0,36)	
Sotalol	823 (10,42)	898 (13,22)		834 (10,56)	899 (13,20)	
Werapamil	844 (10,69)	754 (11,10)		863 (10,93)	738 (10,83)	
Kilka	97 (1,23)	87 (1,28)		102 (1,30)	88 (1,29)	
Charakterystyka demograficzna						
Wiek, średnia (SD) [lata]	70,83 (12,00)	71,59 (10,83)	-0,066	71,22 (11,47)	71,32 (11,61)	-0,009
Płeć żeńska, n (%)	3 761 (47,63)	3 273 (48,20)	-0,011	3 783 (47,93)	3 282 (48,16)	-0,005
Wskaźnik masy ciała [kg/m2], n (%)						
<25	1 882 (23,83)	1 572 (23,15)	0,016	1 853 (23,47)	1 629 (23,90)	-0,010
25-29	2 738 (34,68)	2 349 (34,59)	0,002	2 736 (34,67)	2 346 (34,42)	0,005
≥30	3 045 (38,56)	2 660 (39,17)	-0,013	3 070 (38,89)	2 640 (38,75)	0,003
Nieznany	231 (2,93)	210 (3,09)	-0,009	234 (2,97)	199 (2,92)	0,003
Ciśnienie krwi, n (%P)						
Prawidłowe	2 319 (29,37)	1 990 (29,30)	0,002	2 320 (29,40)	1 995 (29,28)	0,003
Wysokie	5 565 (70,48)	4 794 (70,59)	-0,002	5 563 (70,47)	4 811 (70,60)	-0,003
Brak danych	12 (0,15)	7 (0,10)	0,014	10 (0,13)	8 (0,12)	0,003
Choroby współistniejące, n (%)						
Zaburzenia związane ze spożyciem alkoholu	2 375 (30,08)	1 748 (25,74)	0,097	2 212 (28,03)	1 906 (27,98)	0,001
Nadciśnienie tętnicze	5 576 (70,62)	4 896 (72,10)	-0,033	5 643 (71,49)	4 872 (71,49)	<0,001
Przebyty udar niedokrwieny/przemijający napad niedokrwieny	1 045 (13,23)	855 (12,59)	0,019	1 023 (12,96)	873 (12,81)	0,004
Zastoinowa niewydolność serca	1 818 (23,02)	1 565 (23,05)	-0,001	1 821 (23,07)	1 557 (22,86)	0,005
Choroba wieńcowa	2 888 (36,58)	2 662 (39,20)	-0,054	3 003 (38,04)	2 611 (38,31)	-0,006
Choroba naczyń obwodowych	731 (9,26)	658 (9,69)	-0,015	751 (9,51)	648 (9 51)	<0,001

Cecha	Przed IPTW		SMD (standaryzowana średnia różnica)	Po IPTW		SMD (standaryzowana średnia różnica)
	DOACs (n=7 896)	VKAs (n=6 791)		DOACs (n=7 893)	VKAs (n=6 814)	
Wcześniejsze poważne krwawienia	236 (2,99)	214 (3,15)	-0,009	241 (3,05)	208 (3,05)	<0,001
Cukrzyca	2 106 (26,67)	1 717 (25,28)	0,032	2 061 (26,11)	1 767 (25,93)	0,004
Choroba wątroby	341 (4,32)	237 (3,49)	0,043	311 (3,94)	267 (3,91)	0,002
Choroba nerek	3 322 (42,07)	2 966 (43,68)	-0,033	3 388 (42,93)	2 933 (43,04)	-0,002
Rak	418 (5,29)	327 (4,82)	0,021	396 (5,02)	341 (5,00)	0,001
Stosowane jednocześnie leki, n (%)						
Leki przeciwplatekcyjne	3 669 (46,47)	4 188 (61,67)	-0,309	4 219 (53,45)	3 629 (53,26)	0,004
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	1 001 (12,68)	1 048 (15,43)	-0,079	1 090 (13,82)	937 (13,75)	0,002
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	802 (10,16)	656 (9,66)	0,017	777 (9,85)	698 (10,24)	-0,013
Inhibitory pompy protonowej	3 703 (46,90)	3 170 (46,68)	0,004	3 692 (46,77)	3 195 (46,89)	-0,002
Blokery H2	379 (4,80)	350 (5,15)	-0,016	389 (4,92)	334 (4,91)	<0,001
Liczba hospitalizacji w ostatnim roku, n (%)						
0	5 146 (65,17)	4 351 (64,07)	0,023	5 102 (64,63)	4 379 (64,26)	0,008
1	1 832 (23,20)	1 528 (22,50)	0,017	1 811 (22,95)	1 589 (23,32)	-0,009
≥2	918 (11,63)	912 (13,43)	-0,054	980 (12,42)	846 (12,42)	<0,001

IPTW, ważenie leczenia odwrotnym prawdopodobieństwem; VKAs, antagoniści witaminy K.

Tabela 36. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Meinert i wsp. 2025a [17] - dane z kohorty Régie de l'Assurance-Maladie du Québec (RAMQ).

Cecha	Przed IPTW		SMD (standar yzowana średnia różnica)	Po IPTW		SMD (standaryz owana średnia różnica)
	DOACs (n=21 175)	VKAs (n=8 573)		DOACs (n=21 173)	VKAs (n=8 587)	
Stosowane leki przeciarytmiczne, n (%)						
Amiodaron	5 512 (26,03)	3 258 (38,00)		5 987 (28,28)	2 675 (31,15)	
Diltiazem	9 758 (46 08)	3 909 (45,60)		9 654 (45,60)	4 214 (49,07)	
Flekainid	1 330 (6,28)	139 (1,62)		1 195 (5,64)	198 (2,31)	
Propafenon	860 (4,06)	210 (2,45)		778 (3,67)	281 (3,27)	
Sotalol	2 366 (11,17)	502 (5,86)		2 235 (10,56)	605 (7,05)	
Werapamil	569 (2,69)	280 (3,27)		566 (2,67)	315 (3,67)	
Kilka	780 (3,68)	275 (3,21)		758 (3,58)	299 (3,58)	
Charakterystyka demograficzna						
Wiek, średnia (SD) [lata]	74,92 (9,97)	76,82 (9,45)	-0,196	75,36 (9,91)	76,12 (9,79)	-0,077
Płeć żeńska, n (%)	11 479 (54,21)	4 307 (50,24)	0,080	11 251 (53,14)	4 598 (53,55)	-0,008

Cecha	Przed IPTW		SMD (standar yzowana średnia różnica)	Po IPTW		SMD (standaryz owana średnia różnica)
	DOACs (n=21 175)	VKAs (n=8 573)		DOACs (n=21 173)	VKAs (n=8 587)	
Choroby współistniejące, n (%)						
Zaburzenia związane ze spożyciem alkoholu	1 082 (5,11)	444 (5,18)		1 084 (5,12)	437 (5,09)	0,001
Nadciśnienie tętnicze	17 958 (84,91)	7 850 (91,57)	-0,211	18 369 (86,76)	7 463 (86,91)	-0,004
Przebyty udar niedokrwieny/przemijający napad niedokrwieny	1 496 (7,06)	738 (8,61)	-0,058	1 599 (7,55)	657 (7,65)	-0,004
Zastoinowa niewydolność serca	5 426 (25,62)	3 245 (37,85)	-0,265	6 174 (29,16)	2 514 (29,28)	-0,003
Choroba wieńcowa	9 582 (45,25)	5 423 (63,26)	-0,368	10 664 (50,17)	4 274 (49,78)	0,012
Choroba naczyń obwodowych	2 605 (12,30)	1 680 (19,60)	-0,200	3 036 (14,34)	1 219 (14,19)	0,004
Wcześniejsze poważne krwawienia	2 412 (11,39)	1 450 (16,91)	-0,159	2 757 (13,02)	1 115 (12,99)	0,001
Cukrzyca	6 146 (29,02)	3 372 (39,33)	-0,219	6 757 (31,91)	2 729 (31,78)	0,003
Choroba wątroby	1 215 (5,74)	585 (6,82)	-0,045	1 275 (6,02)	514 (5,99)	0,001
Choroba nerek	3 014 (14,23)	2 625 (30,62)	-0,401	4 014 (18,96)	1 625 (18,92)	0,001
Rak	3 819 (18,04)	1 512 (17,64)	0,010	3 800 (17,95)	1 558 (18,15)	-0,005
Stosowane jednocześnie leki, n (%)						
Leki przeciwplatekowe	11 688 (55,20)	5 809 (67,76)	-0,260	12 466 (58,88)	5 078 (59,14)	-0,005
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	3 628 (17,13)	1 368 (15,96)	0,031	3 546 (16,75)	1 438 (16,75)	<0,001
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	2 252 (10,64)	863 (10,07)	0,019	2 223 (10,50)	920 (10,71)	-0,007
Inhibitory pompy protonowej	10 308 (48,68)	4 360 (50,86)	-0,044	10 443 (49,32)	4 271 (49,74)	-0,008
Blokery H2	494 (2,33)	163 (1,90)	0,030	468 (2,21)	194 (2,26)	-0,003
Liczba hospitalizacji w ostatnim roku n (%)						
0	6 825 (32,23)	1 308 (15,26)	0,407	5 792 (27,35)	2 364 (27,53)	-0,004
1	10 192 (48,13)	4 344 (50,67)	-0,051	10 346 (48,87)	4 193 (48,83)	0,001
≥2	4 158 (19,64)	2 921 (34,07)	-0,330	5 035 (23,78)	2 030 (23,64)	0,003

IPTW, ważenie leczenia odwrotnym prawdopodobieństwem; VKAs, antagoniści witaminy K.

Tabela 37. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Meinert i wsp. 2025 [19] – kohorta z Clinical Practice Research Datalink (CPRD) Aurum.

Cecha	Przed IPTW		SMD (standar yzowana średnia różnica)	Po IPTW		SMD (standa ryzowan a średnia różnica)
	DOACs + leki antyarytmiczne wchodzące w interakcje (n=12 487)	DOACs + leki antyarytmiczne nie wchodzące w interakcje (n=4 333)		DOACs + leki antyarytmiczne wchodzące w interakcje (n=12 477)	DOACs + leki antyarytmiczne nie wchodzące w interakcje (n=4 417)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	72,45 (10,95)	66,77 (11,10)	0,515	71,01 (11,26)	71,44 (11,39)	-0,038

Cecha	Przed IPTW		SMD (standar yzowana średnia różnica)	Po IPTW		SMD (standa ryzowan a średnia różnica)
	DOACs + leki antyarytmiczne wchodzące w interakcje (n=12 487)	DOACs + leki antyarytmiczne niewchodzące w interakcje (n=4 333)		DOACs + leki antyarytmiczne wchodzące w interakcje (n=12 477)	DOACs + leki antyarytmiczne niewchodzące w interakcje (n=4 417)	
Płeć żeńska, n (%)	5 759 (46,12)	2 185 (50,43)	-0,086	5 890 (47,21)	2 082 (47,13)	0,002
Choroby współistniejące, n (%)						
Zaburzenia związane ze spożyciem alkoholu	3 917 (31,37)	1 151 (26,56)	0,106	3 744 (30,01)	1 317 (29,82)	0,004
Nadciśnienie tętnicze	9 172 (73,45)	2 473 (57,07)	0,349	8 655 (69,37)	3 127 (70,80)	-0,031
Przebyty udar niedokrwienny/przemijający napad niedokrwienny	1 854 (14,85)	480 (11,08)	0,112	1 729 (13,86)	591 (13,38)	0,014
Zastoinowa niewydolność serca	3 942 (31,57)	559 (12,90)	0,461	3 350 (26,85)	1 277 (28,91)	-0,046
Choroba wieńcowa	4 698 (37,62)	986 (22,76)	0,328	4,228 (33,89)	1 574 (35,63)	-0,037
Choroba naczyń obwodowych	1 214 (9,72)	173 (3,99)	0,228	1 032 (8,28)	436 (9,87)	-0,055
Wcześniejsze poważne krwawienia	465 (3,72)	102 (2,35)	0,080	422 (3,38)	153 (3,47)	-0,005
Cukrzyca	3 492 (27,97)	794 (18,32)	0,230	3 174 (25,44)	1 094 (24,77)	0,015
Choroba wątroby	592 (4,74)	163 (3,76)	0,049	558 (4,47)	177 (4,00)	0,023
Choroba nerek	6 169 (49,40)	1 399 (32,29)	0,353	5 624 (45,07)	2 022 (45,77)	-0,014
Rak	660 (5,29)	174 (4,02)	0,060	617 (4,95)	220 (4,98)	-0,001
Stosowane jednocześnie leki, n (%)						
Leki przeciwplatekcyjne	4 436 (35,52)	1 154 (26,63)	0,193	4 161 (33,35)	1 500 (33,96)	-0,013
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	1 347 (10,79)	492 (11,35)	-0,018	1 350 (10,82)	479 (10,84)	-0,001
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	1,322 (10,59)	367 (8,47)	0,072	1 250 (10,02)	440 (9,96)	0,002
Inhibitory pompy protonowej	5 930 (47,49)	1 785 (41,20)	0,127	5 727 (45,90)	2 047 (46,34)	-0,009
Blokery H₂	650 (5,21)	168 (3,88)	0,064	610 (4,89)	221 (5,01)	-0,006
Antagoniści witaminy K	2 192 (17,55)	645 (14,89)	0,072	2 177 (16,97)	805 (18,23)	-0,033
Liczba hospitalizacji w ostatnim roku n (%)						
0	8 086 (64,76)	3 255 (75,12)	-0,227	8 407 (67,38)	2 984 (67,55)	-0,004
1	2 697 (21,60)	733 (16,92)	0,119	2 541 (20,37)	867 (19,63)	0,019
≥2	1 704 (13,65)	345 (7,96)	0,184	1 529 (12,25)	566 (12,82)	-0,017
Czas od diagnozy niezastawkowego migotania przedsionków [miesiące], n (%)						
0-3	4 807 (38,50)	1,087 (25,09)	0,291	4 365 (34,98)	1 541 (34,88)	0,002
4-6	1 553 (12,44)	535 (12,35)	0,003	1 550 (12,43)	534 (12,10)	0,010
>6	6 127 (49,07)	2 711 (62,57)	0,274	6 562 (52,59)	2 342 (53,02)	0,009
DOACs, n (%)						
Apiksaban	5 632 (45,10)	1 738 (40,11)				
Dabigatran	1 122 (8,99)	457 (10,55)				
Edoksaban	428 (3,43)	154 (3,55)				
Rywaroksaban	5 304 (42,48)	1 983 (45,77)				

Cecha	Przed IPTW		SMD (standar yzowana średnia różnica)	Po IPTW		SMD (standa ryzowan a średnia różnica)
	DOACs + leki antyarytmiczne wchodzące w interakcje (n=12 487)	DOACs + leki antyarytmiczne niewchodzące w interakcje (n=4 333)		DOACs + leki antyarytmiczne wchodzące w interakcje (n=12 477)	DOACs + leki antyarytmiczne niewchodzące w interakcje (n=4 417)	
Leki przeciwyarytmiczne wchodzące w interakcje, n (%)						
Amiodaron	5 261 (42,13)	0				
Diltiazem	5 536 (44,33)	0				
Dronedaron	176 (1,41)	0				
Verapamil	1 455 (11,65)	0				
Leki przeciwyarytmiczne niewchodzące w interakcje						
Flekainid	0	2 596 (59,91)				
Propafenon	0	68 (1,57)				
Sotalol	0	1 667 (38,47)				
Wynik CHA ₂ DS ₂ -VASc, średnia (SD)	3,74 (1,85)	2,72 (1,73)		3,48 (1,87)	3,55 (1,89)	
Wynik HAS-BLED, średnia (SD)	2,90 (1,38)	2,23 (1,36)		2,73 (1,41)	2,73 (1,37)	
eGFR, średnia (SD)	67,12 (17,02)	73,94 (14,65)		68,43 (16,76)	69,94 (16,43)	

IPTW, ważenie leczenia odwrotnym prawdopodobieństwem; eGFR, szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej.

Tabela 38. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Meinert i wsp. 2025 [19] – dane z kohorty Régie de l'Assurance-Maladie du Québec (RAMQ).

Cecha	Przed IPTW		SMD (standar yzowan a średnia różnica)	Po IPTW		SMD (standa ryzowa na średnia różnica)
	DOACs + leki antyarytmiczne wchodzące w interakcje (n=28 504)	DOACs + leki antyarytmiczne niewchodzące w interakcje (n=8,754)		DOACs + leki antyarytmiczne wchodzące w interakcje (n=28 483)	DOACs + leki antyarytmiczne niewchodzące w interakcje (n=8 915)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	75,95 (9,36)	70,84 (9,00)	0,557	74,77 (9,51)	75,05 (9,61)	-0,029
Płeć żeńska, n (%)	15 452 (53,86)	4 635 (52,95)	0,018	15 267 (53,60)	4 711 (52,84)	0,015
Choroby współistniejące, n (%)						
Zaburzenia związane ze spożyciem alkoholu	1 730 (6,07)	233 (2,66)	0,167	1 502 (5,27)	553 (6,21)	-0,040
Nadciśnienie tętnicze	25 896 (90,85)	7 906 (90,31)	0,018	25 835 (90,71)	8 057 (90,38)	0,011
Przebyty udar niedokrwieny/przemijający napad niedokrwieny	2 539 (8,91)	612 (6,99)	0,071	2 418 (8,49)	806 (9,04)	-0,019
Zastoinowa niewydolność serca	10 614 (37,24)	1 259 (14,38)	0,541	9 083 (31,89)	2 921 (32,76)	-0,019
Choroba wieńcowa	15 295 (53,66)	3 576 (40,85)	0,259	14 426 (50,65)	4 496 (50,43)	0,004
Choroba naczyń obwodowych	4 566 (16,02)	661 (7,55)	0,265	4 002 (14,05)	1 299 (14,57)	-0,015
Wcześniejsze poważne krwawienia	4 044 (14,19)	835 (9,54)	0,144	3 728 (13,09)	1 198 (13,44)	-0,010

Cecha	Przed IPTW		SMD (standar- yzowan a średnia różnica)	Po IPTW		SMD (standa- ryzowa na średnia różnica)
	DOACs + leki antyarytmiczne wchodzące w interakcje (n=28 504)	DOACs + leki antyarytmiczne niewchodzące w interakcje (n=8,754)		DOACs + leki antyarytmiczne wchodzące w interakcje (n=28 483)	DOACs + leki antyarytmiczne niewchodzące w interakcje (n=8 915)	
Cukrzyca	9 467 (33,21)	2 110 (24,10)	0,203	8 877 (31,17)	2 905 (32,58)	-0,030
Choroba wątroby	1 917 (6,73)	354 (4,04)	0,119	1 737 (6,10)	593 (6,65)	-0,023
Choroba nerek	5 832 (20,46)	670 (7,65)	0,375	4 977 (17,47)	1 664 (18,67)	-0,031
Rak	5 221 (18,32)	1 305 (14,91)	0,092	4 996 (17,54)	1 637 (18,37)	-0,022
Stosowane jednocześnie leki, n (%)						
Leki przeciwplatekcyjne	13 291 (46,63)	3 589 (41,00)	0,114	12 903 (45,30)	4 038 (45,30)	<0,001
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	3 844 (13,49)	1 435 (16,39)	-0,081	4 028 (14,14)	1 227 (13,76)	0,011
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	3 332 (11,69)	761 (8,69)	0,099	3 131 (10,99)	955 (10,72)	0,009
Inhibitory pompy protonowej	15 740 (55,22)	4 196 (47,93)	0,146	15 253 (53,55)	4 824 (54,11)	-0,011
Blokery H₂	727 (2,55)	192 (2,19)	0,024	702 (2,46)	221 (2,48)	-0,001
Antagoniści witaminy K	5 704 (20,01)	1 318 (15,06)	0,130	5,397 (18,95)	1 749 (19,62)	-0,017
Liczba hospitalizacji w ostatnim roku n (%)						
0	9 131 (32,03)	4 838 (55,27)	-0,482	10 698 (37,56)	3 369 (37,79)	-0,005
1	12 043 (42,25)	2 872 (32,81)	0,196	11 376 (39,94)	3 450 (38,70)	0,025
≥2	7 330 (25,72)	1 044 (11,93)	0,358	6 409 (22,50)	2 096 (23,51)	-0,024
Czas od diagnozy niezastawkowego migotania przedsionków [miesiące], n (%)						
0-1	9 948 (34,90)	2 696 (30,80)	0,087	9 670 (33,95)	3 036 (34,06)	-0,002
1-3	3 005 (10,54)	993 (11,34)	-0,026	3 070 (10,78)	991 (11,11)	-0,011
>3	15 551 (54,56)	5 065 (57,86)	-0,067	15 743 (55,27)	4 888 (54,83)	0,009
DOACs n (%)						
Apiksaban	14 903 (52,28)	3 876 (44,28)				
Dabigatran	3 654 (12,82)	1 315 (15,02)				
Edoksaban	379 (1,33)	166 (1,90)				
Rywaroksaban	9 564 (33,55)	3 395 (38,78)				
Leki przeciwaritmiczne wchodzące w interakcje, n (%)						
Amiodaron	11 184 (39,24)	0				
Diltiazem	15 895 (55,76)	0				
Dronedaron	7 (0,02)	0				
Verapamil	887 (3,11)	0				
Leki przeciwaritmiczne niewchodzące w interakcje, n (%)						
Flekainid	0	2 792 (31,89)				
Propafenon	0	1 702 (19,44)				
Sotalol	0	4 253 (48,58)				

Cecha	Przed IPTW		SMD (standar yzowan a średnia różnica)	Po IPTW		SMD (standa ryzowa na średnia różnica)
	DOACs + leki antyarytmiczne wchodzące w interakcje (n=28 504)	DOACs + leki antyarytmiczne niewchodzące w interakcje (n=8,754)		DOACs + leki antyarytmiczne wchodzące w interakcje (n=28 483)	DOACs + leki antyarytmiczne niewchodzące w interakcje (n=8 915)	
Wynik CHA₂DS₂-VASc, średnia (SD)	4,38 (1,53)	3,54 (1,45)		4,23 (1,69)	4,18 (1,55)	
Wynik HAS-BLED, średnia (SD)	1,98 (1,00)	1,60 (0,90)		1,90 (0,99)	1,94 (1,03)	

IPTW, ważenie leczenia odwrotnym prawdopodobieństwem; eGFR, szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej.

Tabela 39. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Nemola i wsp. 2023 [20].

Wszyscy leczeni DOAC	
Pacjenci leczeni apiksabanem byli istotnie starsi, częściej płci żeńskiej (p<0,001) i mieli wyższe ryzyko kardioemboliczne i krwawień (p<0,001). Dabigatran był preferowany u pacjentów z niewydolnością wątroby (p=0,008), natomiast apiksaban i edoksaban wybierano częściej o osób z przewlekłą chorobą nerek (p=0,002).	

Tabela 40. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania O'Shea i wsp. 2025 [21].

Parametr/cecha	Apiksaban, n (%)	Rywaroksaban, n (%)	Dabigatran, n (%)	Test na heterogenność	
				Chi² (liczba stopni swobody)	Wartość p
Płeć				8,972 (2)	0,011
Męska	657 (50,46%)	370 (53,39%)	187 (59,74%)		
Żeńska	645 (49,54%)	323 (46,61%)	126 (40,26%)		
Wiek				31,847 (8)	<0,001
0 do 64 lat	215 (16,51%)	157 (22,66%)	68 (21,73%)		
65 do 69 lat	209 (16,05%)	131 (18,9%)	52 (16,61%)		
70 do 74 lat	250 (19,20%)	144 (20,78%)	58 (18,53%)		
75 do 79 lat	254 (19,51%)	117 (16,88%)	71 (22,68%)		
80 +	374 (28,73%)	144 (20,78%)	64 (20,45%)		
Stosowana dawka DOAC				16,160 (2)	<0,001
Standardowa	974 (74.81%)	566 (81.67%)	257 (82.11%)		
Zredukowana	328 (25.19%)	127 (18.33%)	56 (17.89%)		
Choroba miażdżycowa				0.339 (2)	0.339
Nie	1,153 (88.56%)	624 (90.04%)	285 (91.05%)		
Tak	149 (11.44%)	69 (9.96%)	28 (8.95%)		
Trzepotanie przedsionków				13.177 (2)	0.001
Brak	1,100 (84,49%)	544 (78,50%)	247 (78,91%)		
Obecne	202 (15,51%)	149 (21,50%)	66 (21,09%)		

Parametr/cecha	Apiksaban, n (%)	Rywaroksaban, n (%)	Dabigatran, n (%)	Test na heterogenność	
				Chi² (liczba stopni swobody)	Wartość p
Napadowe migotanie przedsionków				68,362 (2)	<0,001
Brak	370 (28,42%)	131 (18,9%)	25 (7,99%)		
Obecne	932 (71,58%)	562 (81,10%)	288 (92,01%)		
Klirens kreatyniny (eGFR)				43,613 (8)	<0,001
>90	165 (12,67%)	130 (18,76%)	51 (16,29%)		
60 do 90	441 (33,87%)	269 (38,82%)	139 (44,41%)		
45 do 60	342 (26,27%)	154 (22,22%)	72 (23,00%)		
30 do 45	260 (19,97%)	107 (15,44%)	43 (13,74%)		
<30	94 (7,22%)	33 (4,67%)	8 (2,56%)		
Przewlekła obturacyjna choroba płuc				2,644 (2)	0,267
Nie	996 (76,5%)	509 (73,45%)	231 (73,80%)		
Tak	306 (23,5%)	184 (26,55%)	82 (26,2%)		
Nadciśnienie tętnicze				0,206 (2)	0,902
Brak	179 (13,75%)	98 (14,14%)	46 (14,70%)		
Obecne	1,123 (86,25%)	595 (85,86%)	267 (85,30%)		
Hiperlipidemia				0,972 (2)	0,615
Brak	384 (29,49%)	196 (28,28%)	98 (31,31%)		
Obecna	918 (70,51%)	497 (71,72%)	215 (68,69%)		
Cukrzyca				1,555 (2)	0,46
Brak	952 (73,12%)	491 (70,85%)	221 (70,61%)		
Obecna	350 (26,88%)	202 (29,15%)	92 (29,39%)		
Udar krwotoczny w przeszłości				2,073 (2)	0,355
Nie	1,281 (98,39%)	685 (98,85%)	311 (99,36%)		
Tak	21 (1,61%)	8 (1,15%)	2 (0,64%)		
Krwawienie do przewodu pokarmowego w przeszłości				6,61 (2)	0,037
Nie	1,171 (89,94%)	637 (91,92%)	289 (92,33%)		
Tak	131 (10,06%)	56 (8,08%)	21 (9,14%)		
Wcześniejszy udar niedokrwienny/przemijający atak niedokrwienny				10,584 (4)	0,032
Brak	916 (70,35%)	527 (76,05%)	231 (73,80%)		
Przemijający atak niedokrwienny	54 (4,15%)	33 (4,76%)	14 (4,47%)		
Udar	332 (25,50%)	133 (19,19%)	68(21,73%)		
Rasa				3,573 (2)	0,168
Biała	1,231 (94,55%)	664 (95,82%)	303 (96,81%)		
Inna niż biała	71 (5,45%)	29 (4,18%)	10 (3,19%)		
Masa ciała				17,135 (4)	0,002
<60 kg	154 (11,83%)	56 (8,08%)	20 (6,39%)		
60 do 120kg	1,052 (80,80%)	564 (81,39%)	262 (83,71%)		

Parametr/cecha	Apiksaban, n (%)	Rywaroksaban, n (%)	Dabigatran, n (%)	Test na heterogenność	
				Chi ² (liczba stopni swobody)	Wartość p
>120kg	96 (7,37%)	73 (10,53%)	31 (9,90%)		
Proteza zastawki				0,007 (2)	0,997
Nie	1,255 (96,39%)	668 (96,39%)	302 (96,49%)		
Tak	47 (3,61%)	25 (3,61%)	11 (3,51%)		

Tabela 41. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Lip i wsp. 2026 [24].

Parametr		Osoby, które rozpoczęły terapię apiksabanem (apixaban initiators)			Osoby, które rozpoczęły terapię rywaroksabanem (rivaroxaban initiators)		
		Zmiana leczenia z apiksabanu na rywaroksaban (N=408)	Stale stosowanie apiksabanu (N=42560)	Niestale (impersistent) stosowanie apiksabanu (N=16013)	Zmiana leczenia z rywaroksabanu na apiksaban (N=901)	Stale stosowanie rywaroksabanu (N=13957)	Niestale (impersistent) stosowanie rywaroksabanu (N=5707)
Wiek, średnia (SD) [lata]		75,43 (8,16)	75,93 (8,72)	76,91 (8,87)	74,92 (9,30)	73,92 (9,48)	75,04 (9,58)
Mediana wieku (IQR) [lata]		76 (70–81,5)	77 (70–83)	78 (71–84)	76 (70–82)	75 (68–81)	76 (69–82)
Płeć	Kobiety n (%)	213 (52,21%)	21 162 (49,72%)	7580 (47,34%)	419 (46,50%)	6228 (44,62%)	2495 (43,72%)
	Mężczyźni n (%)	195 (47,79%)	21 391 (50,26%)	8431 (52,65%)	482 (53,50%)	7726 (55,36%)	3209 (56,23%)
	Nieznana	0	7 (0,02%)	<5	0	<5	<5
Miejsce/rodzaj zdarzenia krwawienia, n (%)							
Krwawienie – przewód pokarmowy		90 (22,06%)	9368 (22,01%)	3489 (21,79%)	197 (21,86%)	2915 (20,89%)	1271 (22,27%)
Krwotok wewnątrzczaszkowy		28 (6,86%)	1609 (3,78%)	1383 (8,64%)	29 (3,22%)	355 (2,54%)	357 (6,26%)
Inne krwawienia		259 (63,48%)	29 182 (68,57%)	8619 (53,83%)	528 (58,60%)	9962 (71,38%)	3086 (54,07%)
Krwawienia wielokrotne		31 (7,60%)	2401 (5,64%)	2522 (15,75%)	147 (16,32%)	725 (5,19%)	993 (17,40%)
Duże krwawienia (major bleeding), n (%)							
Duże krwawienie		26 (6,37%)	1566 (3,68%)	1952 (12,19%)	119 (13,21%)	520 (3,73%)	824 (14,44%)
Duże krwawienie klinicznie istotne		382 (93,63%)	40 994 (96,32%)	14 061 (87,81%)	782 (86,79%)	13 437 (96,27%)	4883 (85,56%)
Pozostałe parametry							
CCI – średnia (SD)		4,26 (2,87)	4,33 (2,86)	4,87 (3,08)	4,11 (2,93)	3,01 (2,54)	3,89 (2,88)
CHA ₂ DS ₂ -VASc – średnia (SD)		4,82 (1,72)	4,57 (1,69)	4,88 (1,69)	4,64 (1,70)	4,06 (1,68)	4,41 (1,74)
HAS-BLED – średnia (SD)		4,09 (1,14)	3,90 (1,09)	4,18 (1,11)	3,99 (1,10)	3,59 (1,07)	3,86 (1,11)
Wyjściowo występujące choroby współistniejące, n (%)							
Jakiegokolwiek krwawienia w przeszłości		408 (100,00%)	42 560 (100,00%)	16 013 (100,00%)	901 (100,00%)	13 957 (100,00%)	5707 (100,00%)

Parametr	Osoby, które rozpoczęły terapię apiksabanem (apixaban initiators)			Osoby, które rozpoczęły terapię rywaroksabanem (rivaroxaban initiators)		
	Zmiana leczenia z apiksabanu na rywaroksaban (N=408)	Stale stosowanie apiksabanu (N=42560)	Niestale (impersistent) stosowanie apiksabanu (N=16013)	Zmiana leczenia z rywaroksabanu na apiksaban (N=901)	Stale stosowanie rywaroksabanu (N=13957)	Niestale (impersistent) stosowanie rywaroksabanu (N=5707)
Zastoinowa niewydolność serca	184 (45,10%)	17 066 (40,10%)	7998 (49,95%)	394 (43,73%)	4455 (31,92%)	2341 (41,02%)
Cukrzyca	169 (41,42%)	16724 (39,30%)	7101 (44,35%)	352 (39,07%)	4908 (35,17%)	2265 (39,69%)
Nadciśnienie	377 (92,40%)	38571 (90,63%)	14892 (93,00)	844 (93,67%)	12252 (87,78%)	5146 (90,17%)
Choroba nerek	177 (43,38%)	18350 (43,12%)	9108 (56,88%)	417 (46,28%)	4225 (30,27%)	2342 (41,04%)
Choroba wątroby	54 (13,24%)	4079 (9,58%)	2207 (13,78%)	112 (12,43%)	1137 (8,15%)	624 (10,93%)
Zawał serca	73 (17,89%)	7099 (16,68%)	3429 (21,41%)	162 (17,98%)	1733 (12,42%)	978 (17,14%)
Dyspepsja	109 (26,72%)	9571 (22,49%)	4238 (26,47%)	188 (20,87%)	2266 (16,24%)	1049 (18,38%)
Choroba tętnic obwodowych	158 (38,73%)	14533 (34,15%)	6180 (38,59%)	341 (37,85%)	3932 (28,17%)	1861 (32,61%)
Przemijający atak niedokrwienny	94 (23,04%)	7596 (17,85%)	3084 (19,26%)	150 (16,65%)	1665 (11,93%)	819 (14,35%)
Alkoholizm	18 (4,41%)	1324 (3,11%)	663 (4,14%)	34 (3,77%)	397 (2,84%)	221 (3,87%)
Choroba tętnic obwodowych	86 (21,08%)	7461 (17,53%)	3296 (20,58%)	173 (19,20%)	2173 (15,57%)	1109 (19,43%)
Choroba wieńcowa	213 (52,21%)	20951 (49,23%)	9018 (56,32%)	483 (53,61%)	6081 (43,57%)	2845 (49,85%)
Przebyty udar/zatorowość systemowa	94 (23,04%)	6520 (15,32%)	3007 (18,78%)	157 (17,43%)	1436 (10,29%)	856 (15,00%)
Hospitalizacja z jakichkolwiek przyczyn	264 (64,71%)	21908 (51,48%)	11874 (74,15%)	591 (65,59%)	5853 (41,94%)	3676 (64,41%)
Krwawienie między datą indeksacji a zmianą leczenie	62 (15,20%)	4158 (9,77%)	-	252 (27,97%)	1163 (8,33%)	-
Pozostałe parametry						
Czas od rozpoczęcia stosowania DOAC do daty indeksacji (średnia, SD) [dni]	162,00 (252,96)	280,03 (329,29)	-	199,71 (275,17)	295,88 (360,08)	-
Czas od krwawienia do daty indeksacji (średnia, SD) [dni]	35,84 (26,32)	35,83 (26,29)	-	33,83 (26,26)	33,83 (26,25)	-
Czas od rozpoczęcia stosowania DOAC do daty indeksacji krwawienia (średnia, SD) [dni]	126,16 (249,31)	244,20 (328,19)	181,14 (290,11)	165,88 (275,28)	262,05 (359,21)	168,26 (295,59)
Okres obserwacji – średnia (SD) [dni]	304,13 (379,34)	372,86 (405,76)	-	382,65 (477,60)	442,25 (499,86)	-
Dawka standardowa stosowanego leku(%)	341 (83,58%)	34 383 (80,79%)	11 940 (74,56%)	676 (75,03%)	10 684 (76,55%)	3791 (66,43%)
Dawka obniżona stosowanego leku, n (%)	67 (16,42%)	8177 (19,21%)	4073 (25,44%)	225 (24,97%)	3273 (23,45%)	1916 (33,57%)

3.6. Ocena w skali NOS badań dotyczących zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów, zidentyfikowanych przez Agencję

Tabela 42. Formularz oceny wiarygodności badań na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie			Lip i wsp. 2026 [24]	O'Shea i wsp. 2025 [21]	Meinert i wsp. 2025 [19], [18]	Meinert i wsp. 2025a [17]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji				
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	*
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.				
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej				
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana		*		
		Wybrana z odmiennej populacji	*		*	*
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej				
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej				
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup				
		Raportowanie przez samego chorego				
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak			*	*
		Nie	*	*		*
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ----(podać najbardziej istotny czynnik)	Jednostkę chorobową*	Stosowany DOAC*	Stosowany lek przeciwrtymiczny*	Stosowany lek przeciwkrzeplowy*
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki				
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny				
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*	*	*	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego				
		Brak opisu				
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*
		Nie				

Pytanie			Lip i wsp. 2026 [24]	O'Shea i wsp. 2025 [21]	Meinert i wsp. 2025 [19], [18]	Meinert i wsp. 2025a [17]
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji				
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”				
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				
		Brak informacji	*	*	*	*

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lit.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^Łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.