



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum,  
nadroparinum calcicum  
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: OT.4321.55.2019

Data ukończenia: 22 listopada 2019

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>ACCP</b>	American College of Chest Physician
<b>Agencja / AOTMiT / AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>APTT</b>	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, czas kaolinowo-kefalinowy, czas krzepnięcia osocza (ang. Activated Partial Thromboplastin Time)
<b>ASH</b>	American Society of Hematology
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CLI</b>	krytyczne niedokrwienie kończyn (ang. Critical limb ischemia)
<b>CUS</b>	ultrasonograficzny test uciskowy
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ESVS</b>	European Society for Vascular Surgery
<b>HDCz</b>	Heparyny drobnocząsteczkowe
<b>HNF</b>	heparyna niefrakcjonowana
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>INR</b>	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
<b>ITT</b>	intention-to-treat
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LMWH</b>	Heparyny drobnocząsteczkowe (ang. Low Molecular Weight Heparin)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N/A</b>	nie dotyczy (ang. not applicable)
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NDA</b>	nowe doustne antykoagulanty
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyk (ang. risk difference)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>VKA</b>	Antagoniści witaminy K (ang. vitamin K antagonists)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZP (PE)</b>	zatorowość płucna (ang. Pulmonary Embolism)
<b>ZŻG (DVT)</b>	Zakrzepica żył głębokich (ang. Deep Vein Thrombosis)
<b>ŻChZZ (VTE)</b>	Żyłna choroba zakrzepowo zatorowa (ang. Venous Thromboembolism)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>9</b>
3.1. Wskazanie: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne – w przypadkach innych niż określone w ChPL .....	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	9
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	9
3.2. Wskazanie: unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL .....	10
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	10
3.2.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	11
3.3. Wskazanie: profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL .....	12
3.3.1. Metodologia analizy klinicznej .....	12
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	13
3.4. Wskazanie: krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) – w przypadkach innych niż określone w ChPL .....	13
3.4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	13
3.4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	14
<b>4. Źródła .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Załączniki .....</b>	<b>16</b>
5.1. Strategie wyszukiwania Agencji .....	16
5.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia .....	18
5.3. Diagram selekcji badań PRISMA .....	19
5.4. Lista refundowanych produktów leczniczych zawierających oceniane substancje czynne .....	20

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.31.2016, na podstawie którego zostały wydana Opinie Rady Przejrzystości nr 18/2017, 19/2017, 20/2017 z dnia 23 stycznia 2017 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne: **dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. we wskazaniach:

- terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania BOR.434.31.2016. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 14-20.08.2019. Okres objęty wyszukiwaniem to lata 2016-2019. Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach internetowych: American Society of Hematology, European Society of Cardiology, National Institute for Health and Care Excellence, European Society for Vascular Surgery, American College of Chest Physicians, The National Comprehensive Cancer Network, Pubmed i w wyszukiwarce Google.

Podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych w zakresie stosowania substancji czynnych: dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.**

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
Konsensus Polski 2017	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii.	<p>W grupie chorych dużego ryzyka nawrotu ŻChZZ zaleca się odstawienie doustnych leków przeciwkrzepliwych przed zabiegiem (3 dni w przypadku acenokumarolu i 5 dni w przypadku warfaryny) i rozpoczęcie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w zakresie 50–100% dawek terapeutycznych (podskórnym) lub terapeutycznych dawek HNF (we wlewie dożylnym). Wlew dożylny heparyny należy zakończyć około 4–5 godzin przed planowanym zabiegiem. Ze względu na możliwość utrzymywania się przedłużonego działania terapeutycznych dawek HDCz w okresie okołoperacyjnym w przypadku stosowania dawek leczniczych HDCz w 2 wstrzyknięciach na dobę sugeruje się podanie ostatniej dawki HDCz 24 godziny przed zabiegiem. W przypadku stosowania dawek leczniczych HDCz w jednym wstrzyknięciu dobowym zaleca się podanie ostatniej dawki heparyny drobnocząsteczkowej 24 godziny przed zabiegiem i zredukowanie jej o 50% (zalecenie klasy C).</p> <p>KP nie zaleca rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z urazami w obrębie kończyn dolnych leczonych za pomocą unieruchomienia i opatrunku gipsowego (zalecenie klasy C). KP rekomenduje stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej tylko u chorych z umiarkowanym i dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Heparynę drobnocząsteczkową należy podać tym pacjentom w przypadku urazów w obrębie kończyn dolnych, jeśli leczeni są za pomocą unieruchomienia i opatrunku gipsowego (zalecenie klasy C1). Zaleca się stosowanie profilaktycznych dawek HDCz przez czas trwania unieruchomienia i 5–7 dni</p>

		<p>po nim (zalecenie klasy C1).</p> <p>Mnogie obrażenia urazowe - W przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowozatorowym zaleca się podawanie HDCz od chwili wystąpienia urazu, jeśli ryzyko krwawienia nie jest zbyt duże (zalecenie klasy A), a w przypadku przeciwwskazań do HDCz – stosowanie PUP (zalecenie klasy B). Profilaktykę należy kontynuować do czasu pełnego uruchomienia chorego.</p> <p>Intensywna opieka - Zaleca się podawanie HDCz lub małych dawek HNF, chyba że występują przeciwwskazania ograniczające stosowanie tych metod (zalecenia klasy A). Zaleca się dawkowanie leków zgodnie z zapisami ChPL. Preferowane jest stosowanie HDCz, ponieważ lek podaje się raz na dobę, a prawdopodobieństwo wystąpienia HIT jest mniejsze. Należy rozważyć zwiększenie dawki nadroparyny u pacjentów z masą ciała &gt; 70 kg leczonych sztuczną wentylacją z powodu niewydolności oddychania w przebiegu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania profilaktyki farmakologicznej zaleca się stosowanie metod mechanicznych PSU i/lub PUP/FIT (zalecenia klasy C). Jeżeli nie ma przeciwwskazań, proponuje się łączenie profilaktyki mechanicznej i farmakologicznej (zalecenie klasy C). Nie zaleca się wykonywania rutynowych przesiewowych badań ultrasonograficznych (USG) żył kończyn dolnych w kierunku bezobjawowej ŻChZ (zalecenie klasy C).</p> <p>Kobietom z grupy dużego ryzyka ŻChZZ, także pacjentkom po wcześniej przebytej potwierdzonej ŻChZZ, należy proponować przed zejściem w ciążę poradnictwo służące uzgodnieniu planu postępowania. Ryzyko zakrzepowe zwiększa się od początku ciąży. U kobiet po przebytej ŻChZZ lub z udokumentowanym wywiadem rodzinnym w kierunku ŻChZZ należy przed ciążą przeprowadzić przesiewowe badania w kierunku wrodzonych i nabytych trombofilii (zalecenie klasy C). U wszystkich trzeba oceniać czynniki ryzyka ŻChZZ przed ciążą lub w jej początkowym okresie ciąży. Ocenę taką trzeba powtórzyć, jeżeli kobieta zostaje przyjęta do szpitala z powodu powikłań wymagających leżenia w łóżku, takich jak niepowściągliwe wymioty ciężarnych, stan przedrzucawkowy, płamienia lub krwawienia z dróg rodnych (zalecenie klasy C).</p>
Wojtukiewicz 2016	Wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowozatorowej u chorych na nowotwory poddawanych leczeniu zachowawczemu	<p>Gdy planowane jest wykonanie paracentezy lub zabiegów chirurgicznych w przebiegu choroby nowotworowej u pacjentów leczonych VKA, należy okresowo odstąpić od doustnego leczenia przeciwzakrzepowego i zastosować leczenie HDCz. Przy nawrocie ŻChZZ podczas leczenia HDCz można zwiększyć dawkę HDCz o 20–25% j.m./ml, wykorzystując oznaczenie maksymalnej aktywności anty-Xa (1,6–2,0 j.m./ml przy stosowaniu 1 raz na dobę; 0,8–1,0 j.m./ml przy stosowaniu 2 razy na dobę) lub rozważyć terapię fondaparynukssem — przez okres powyżej 3 miesięcy przy niewie kim i umiarkowanym ryzyku krwawienia oraz do 3 miesięcy w przypadku, gdy ryzyko krwawienia jest duże. Przy nawrocie ŻChZZ podczas stosowania VKA wskazane jest przejście na HDCz lub HNF s.c. (APTT 1,5–2,5 razy kontrola).</p> <p>Zarówno HDCz, jak i HNF mogą być stosowane w ciąży. Stosowanie VKA jest bezwzględnie przeciwwskazane w I trymestrze oraz względnie przeciwwskazane i odradzane w II i III trymestrze ciąży (poza kobietami po wszczępieniu sztucznej zastawki serca). U kobiety w ciąży z HITT dopuszcza się stosowanie fondaparynuksu.</p>
ASH 2018	Praktyka kliniczna w żyłnej chorobie zakrzepowozatorowej	<p>U pacjentów szpitalnych, gdy stosuje się leki zapobiegające ŻChZZ, heparyna drobnocząsteczkowa jest lepsza niż niefrakcjonowana heparyna, ponieważ podaje się ją tylko raz dzień i ma mniej kompl. kacji.</p> <p>U pacjentów szpitalnych, gdy stosuje się leki zapobiegające ŻChZZ, heparyna drobnocząsteczkowa podczas pobytu w szpitalu jest lepsza niż podawany bezpośrednio doustny antykoagulant w szpitalu lub po wypisie.</p> <p>Większość pacjentów wymagających przerwania warfaryny w celu przeprowadzenia procedur inwazyjnych nie wymaga krótko działających leków przeciwzakrzepowych podawanych w okresie okołoperacyjnym, jest to tak zwana terapia pomostowa.</p> <p>Konieczne jest leczenie zagrażającego życiu krwawienia podczas leczenia przeciwzakrzepowego poprzez rozważne stosowanie antykoagulacyjnych terapii odwracających.</p> <p>U wielu pacjentów, którzy przeżyją poważne krwawienie podczas leczenia przeciwzakrzepowego, powinno zostać wznowione przyjmowanie antykoagulantów.</p> <p>ŻChZZ w kontekście ciąży: W większości przypadków najlepszym rozwiązaniem jest heparyna drobnocząsteczkowa do zarządzania powierzchnową zakrzepicą. W leczeniu zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich heparyną drobnocząsteczkową dopuszczalne jest stosowanie dawkowania zależnego od masy ciała zamiast regularnego stosowania badania krwi w celu dostosowania dawki.</p> <p>Większość kobiet w ciąży z nowo zdiagnozowaną ŻChZZ z niskim ryzykiem powikłań mogą być traktowane jako ambulatoryjne, a nie przyjmowane do szpitala, o ile właściwa opieka znajduje się na miejscu.</p>
NICE 2018	Zmniejszenie ryzyka żyłnej	Jeśli stosuje się farmakologiczną profilaktykę ŻChZZ u pacjentów chirurgicznych i urazowych, należy zacząć ją jak najszybciej w ciągu 14 godzin od przyjęcia, chyba że w zaleceniu poniżej

	<p><b>choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów szpitalnych</b></p>	<p>podano inaczej. Należy rozważyć farmakologiczną profilaktykę ŻChZZ z LMWH lub fondaparynuksiem sodu u osób z unieruchomieniem kończyn dolnych, których ryzyko ŻChZZ przewyższa ryzyko krwawienia. Rozważ przerwanie profilaktyki, jeśli unieruchomienie kończyny dolnej trwa dłużej niż 42 dni.</p> <p>Należy zaferować profilaktykę VTE osobom przechodzącym planowe operacje wymiany stawu biodrowego, u których ryzyko ŻChZZ przewyższa ryzyko krwawienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMWH (przez 10 dni), a następnie aspiryna (75 lub 150 mg) przez kolejne 28 dni</li> <li>- LMWH (przez 28 dni) w połączeniu z pończochami przeciwzatorowymi (do wypisu).</li> <li>- Rywaroksaban.</li> </ul> <p>Należy zaferować profilaktykę VTE osobom przechodzącym planowe operacje wymiany stawu kolanowego, u których ryzyko VTE przewyższa ryzyko krwawienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspiryna (75 lub 150 mg) przez 14 dni</li> <li>- LMWH (przez 14 dni) w połączeniu z pończochami przeciwzatorowymi (do wypisu).</li> <li>- Rywaroksaban.</li> </ul> <p>Należy zaferować profilaktykę VTE przez miesiąc osobom ze złamaniami łamliwości miednicy, bioder lub bliższej części kości udowej, jeśli ryzyko ŻChZZ przewyższa ryzyko krwawienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMWH, rozpoczynający się 6–12 godzin po operacji lub</li> <li>- fondaparynuks sodu, rozpoczynający się 6 godzin po operacji, pod warunkiem, że ryzyko krwawienia jest niskie.</li> </ul> <p>Należy rozważyć LMWH 6–12 godzin po operacji przez 14 dni dla osób poddawanych artroskopowej operacji kolana, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowity czas znieczulenia wynosi ponad 90 minut lub</li> <li>- ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przewyższa ryzyko krwawienia.</li> </ul> <p>Ciąża i do 6 tygodni po porodzie:</p> <p>Należy wziąć pod uwagę LMWH dla wszystkich kobiet przyjętych do szpitala lub na oddział położny, jeśli są one w ciąży lub rodziły, miały poronienie lub przerwały ciążę w ciągu ostatnich 6 tygodni i których ryzyko ŻChZZ przewyższa ryzyko krwawienia. Należy zastanowić się nad połączoną profilaktyką z LMWH oraz profilaktyką mechaniczną dla kobiet w ciąży lub kobiet, które rodziły, miały poronienie lub przerwanie ciąży w ciągu ostatnich 6 tygodni i które prawdopodobnie zostaną unieruchomione lub będą miały znacznie zmniejszoną mobilność w stosunku do ich normalnej lub przewidywanej mobilności przez 3 lub więcej dni po operacji, w tym cesarskie cięcie.</p>
<p><b>ESC 2018</b></p>	<p><b>Wytyczne ESC dotyczące postępowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego podczas ciąży</b></p>	<p>Leczenie ostrej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie ciąży i połogu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- W celu prewencji i leczenia VTE u pacjentek w ciąży zaleca się LMWH (siła zaleceń B, poziom dowodów 1);</li> <li>- U kobiet z grupy wysokiego ryzyka VTE zaleca się profilaktyczną dawkę LMWH dostosowaną do masy ciała (np. enoksaparyna 0,5 mg/kg mc. 1 ×/d.) (siła zaleceń B, poziom dowodów 1);</li> <li>- U wszystkich kobiet zaleca się udokumentowaną ocenę czynników ryzyka VTE przed ciążą lub we wczesnej ciąży (siła zaleceń C, poziom dowodów 1);</li> <li>- Zaleca się dostosowanie terapeutycznej dawki LMWH do masy ciała (siła zaleceń C, poziom dowodów 1);</li> <li>- U pacjentek z zatorowością płucną stosowanie leków trombolitycznych zaleca się tylko w przypadku ciężkiej hipotencji lub wstrząsu (siła zaleceń C, poziom dowodów 1);</li> <li>- U kobiet z grupy wysokiego ryzyka VTE zaleca się zamianę LMWH na HNF ≥ 36 h przed rozwiązaniem ciąży oraz przerwanie wlewu HNF 4–6 h przed przewidywanym momentem rozwiązania ciąży. Przed zastosowaniem znieczulenia regionalnego APTT powinien być prawidłowy (siła zaleceń C, poziom dowodów 1);</li> <li>- U kobiet z grupy niskiego ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego otrzymujących LMWH w dawce terapeutycznej zaleca się indukcję porodu lub cięcia cesarskie 24 h po podaniu ostatniej dawki LMWH (siła zaleceń C, poziom dowodów 1);</li> <li>- U kobiet po zapłodnieniu in vitro powikłanym OHSS zaleca się profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą LMWH w I trymestrze (siła zaleceń C, poziom dowodów 1);</li> <li>- U kobiet poddanych leczeniu przeciwzakrzepowemu przed porodem należy rozważyć aktywne prowadzenie 3. Fazy porodu z użyciem oksytocyny (siła zaleceń C, poziom dowodów 2a);</li> <li>- Jeżeli wynik ultrasonograficznego testu uciskowego jest negatywny (prawidłowy), to należy rozważyć flebografię metodą rezonansu magnetycznego w celu rozpoznania zakrzepicy w żyłach miednicy, zanim wykona się angiotomografię komputerową tętnic płucnych lub scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną płuc (siła zaleceń C, poziom dowodów 2a);</li> <li>- U kobiet otrzymujących LMWH w dawce terapeutycznej należy rozważyć planowe rozwiązanie ciąży mniej więcej w 39. tygodniu, aby uniknąć samoistnego porodu w trakcie pełnej antykoagulacji (działanie LMWH jest tyko częściowo odwracalne za pomocą siarczanu protaminy) (siła zaleceń C, poziom dowodów 2a);</li> <li>- W ciąży nie zaleca się stosowania NOAC (siła zaleceń C, poziom dowodów 3).</li> </ul>
<p><b>ESC 2017</b></p>	<p><b>Wytyczne ESC dotyczące</b></p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z ostrym niedokrwieniem kończyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- W przypadku deficytu neurologicznego wskazana jest pilna rewaskularyzacja (siła zaleceń C,</li> </ul>

<b>ESVS 2017</b>	<b>rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS</b>	<p>poziom dowodów 1);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeżeli nie ma deficytu neurologicznego, to rewaskularyzacja jest wskazana w ciągu godzin po początkowym obrazowaniu, a decyzje terapeutyczne należy podejmować indywidualnie (siła zaleceń C, poziom dowodów 1);</li> <li>- Wskazane jest jak najszybsze podanie heparyny i leków przeciwbólowych (siła zaleceń C, poziom dowodów 1);</li> </ul>
<b>NCCN 2018</b>	<b>Wytyczne NCCN: spostrzeżenia związane z rakiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej</b>	<p>LMWH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub alternatywną terapię u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (CrCl &lt;30 ml/min);</li> <li>- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie LMWH przeciw Xa (maksymalne i minimalne), chociaż dostępne są ograniczone dane potwierdzające znaczenie kliniczne poziomów anty-Xa;</li> <li>- Bezwzględne przeciwwskazanie: niedawny / ostry HIT;</li> <li>- Względne przeciwwskazanie: historia HIT w przeszłości.</li> </ul> <p>Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMWH - preferowany przez pierwsze 6 miesięcy u pacjentów z proksymalną ŻŻG lub ZP i do zapobiegania nawrotowej ŻChZZ u pacjentów z zaawansowanym rakiem przerzutowym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalteparyna 200 jednostek / kg SC dziennie przez 30 dni, a następnie 150 jednostek / kg raz dziennie przez 2–6 miesięcy,</li> <li>• Enoxaparyna 1 mg / kg SC co 12 godzin;</li> </ul> </li> <li>- Rywaroksaban: 15 mg doustnie BID przez 21 dni, a następnie 20 mg dziennie;</li> <li>- Fondaparynuks: 5 mg [&lt;50 kg]; 7,5 mg [50–100 kg]; 10 mg [&gt; 100 kg] SC na dobę.</li> <li>- Niefrakcjonowana heparyna (HNF): <ul style="list-style-type: none"> <li>• HNF IV, potem S.C.: IV 80 jednostek / kg obciążenia, a następnie 18 jednostek / kg / h, docelowa APTT 2–2,5 x kontrolna lub na SOP szpitala, następnie SC 250 jednostek / kg co 12 godzin;</li> <li>• HNF S.C.: SC 333 jednostka / kg ładunku, a następnie SC 250 jednostek / kg co 12 godzin.</li> </ul> </li> <li>- W przypadku pacjentów, którzy odmawiają lub mają ważne powody, aby unikać LMWH, następujące bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (DOAC) są dopuszczalnymi alternatywami dla zarządzania VTE: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban: 10 mg BID doustnie przez 7 dni, a następnie 5 mg BID.</li> </ul> </li> </ul> <p>Opcje terapii skojarzonej - połączenia z warfaryną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Opcje LMWH + warfaryna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalteparyna + warfaryna - Dalteparyna 200 jednostek / kg SC dziennie, warfaryna (2,5–5 mg każdego dnia początkowo, kolejne dawkowanie na podstawie INR wartość; docelowy INR 2–3)</li> <li>• Enoxaparyna + warfaryna: Enoxaparyna 1 mg / kg SC co 12 godzin, warfaryna (2,5–5 mg każdego dnia początkowo, kolejne dawkowanie na podstawie INR wartość; docelowy INR 2–3)</li> </ul> </li> <li>- Fondaparynuks + warfaryna <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie fondaparynuksu: 5 mg [&lt;50 kg]; 7,5 mg [50–100 kg]; 10 mg [&gt; 100 kg] SC na dobę.</li> </ul> </li> <li>- Opcje HNF + warfaryna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HNF IV + warfaryna: HNF IV 80 jednostek / kg obciążenia, a następnie 18 jednostek / kg / h;</li> <li>• HNF SC + warfaryna: HNF SC 333 jednostki / kg ładunku, a następnie 250 jednostek / kg co 12 godzin.</li> </ul> </li> </ul> <p>Opcje terapii skojarzonej - połączenia z edoksabanem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMWH + edoksaban: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalteparyna 200 jednostek / kg SC dziennie 19</li> <li>• Enoxaparyna 1 mg / kg SC co 12 godzin.</li> </ul> </li> <li>- HNF + edoksaban <ul style="list-style-type: none"> <li>• HNF IV 80 jednostek / kg obciążenia, a następnie 18 jednostek / kg / h, docelowa wartość APTT wynosząca 2–2,5;</li> <li>• HNF SC 333 jednostki / kg ładunku, a następnie 250 jednostek / kg co 12 godzin.</li> </ul> </li> </ul> <p>Połączenia z dabigatranem - w przypadku pacjentów, którzy odmawiają lub mają ważne powody, aby unikać długotrwałej LMWH, następujące schematy skojarzone są dopuszczalnymi alternatywami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMWH + dabigatran: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalteparyna 200 jednostek / kg SC na dobę</li> <li>• Enoxaparyna 1 mg / kg SC co 12 godzin</li> </ul> </li> <li>- HNF + dabigatran: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HNF IV 80 jednostek / kg obciążenia, a następnie 18 jednostek / kg / h, docelowa APTT 2–2,5;</li> </ul> </li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"><li>• HNF SC 333 jednostki / kg ładunku, a następnie 250 jednostek / kg co 12 godzin.</li></ul>
<b>ACCP 2016</b>	<b>Leczenie przeciwzakrzepowe w chorobie ŻChZZ</b>	<p>Dla pacjentów z zakrzepicą żył głębokich nogi lub PE i bez raka, którzy nie są leczeni dabigatranem, rywaroksabanem, apiksaban lub edoksaban, sugeruje się zakończenie terapii VKA heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH). (siła dowodów: 2C)</p> <p>U pacjentów z zakrzepicą żył głębokich nogi lub PE i rakiem jako długoterminowe (pierwsze 3 miesiące) leczenie przeciwzakrzepowe, sugeruje się LMWH w terapii VKA (siła dowodów: 2C), dabigatran (siła dowodów: 2C), rywaroksaban (siła dowodów: 2C), apiksaban (siła dowodów: 2C) lub edoksaban (siła dowodów: 2C).</p> <p>U pacjentów z nawracającą ŻChZZ na VKA terapię (w zakresie terapeutycznym) lub dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem lub edoksabanem zaleca się zmianę do leczenia LMWH przynajmniej tymczasowo.</p> <p>U pacjentów z nawracającą ŻChZZ w długotrwałym LMWH sugeruje się zwiększenie dawki LMWH o około jedną czwartą do jednej trzeciej.</p>



### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wskazanie: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne – w przypadkach innych niż określone w ChPL

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania BOR.434.31.2016.

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w dniu 15.11.2019 r w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

**Tabela 2. Kryteria włączenia do przeglądu – terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne**

Populacja	terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne
Interwencje	dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w postaci roztworu do wstrzykiwań
Komparator	dowolny (lub brak komparatora w przypadku badania jednoramiennego)
Rodzaj badania	- przeglądy systematyczne z metaanalizą, - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe. Do analizy włączano wyłącznie publikacje w języku angielskim i polskim.
Punkty końcowe	Dowolne istotne klinicznie

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z diagramem PRISMA zamieszczonym w załączniku 5.3.

##### 3.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Charakterystykę odnalezionych badań i podsumowanie najważniejszych wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Charakterystyka włączonych badań i podsumowanie najważniejszych wyników**

Badanie	Metodyka	Populacja	Liczebność grup	Najważniejsze wyniki
Hjellström 2017	Obserwacyjne, kohortowe	Pacjenci z mechaniczną zastawką serca poddawani procedurom inwazyjnym	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparyna, n=210</li> <li>Enoksaparyna, n=8</li> </ul>	Nie zaobserwowano zdarzeń zakrzepowozatorowych. Stwierdzono 1 (0,4%) zgon (przyczyna: rozsiany rak urotelialny) i 3 (1,3%) przypadki poważnego krwawienia.
Clark 2017	Analiza wyników badania RCT BRIDGE	Pacjenci z migotaniem przedsionków wymagający wstrzymania terapii warfaryną z powodu planowanej procedury inwazyjnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparyna, N=895</li> <li>Placebo, N=918</li> </ul>	Duże krwawienie wystąpiło u 12 (1,3%) pacjentów w grupie placebo i u 29 (3,2%) pacjentów w grupie dalteparyny. Nie odnotowano śmiertelnych krwawień. Zastosowanie terapii pomostowej z dalteparyną było jednym z czynników rokowniczych dużego krwawienia (OR=2,4; 95%CI: 1,2-4,8, p=0.0098), pozostałe to: przebyta niewydolność nerek, okołoperacyjne zastosowanie aspiryny oraz pooperacyjny poziom supratherapeutyczny INR >3,0. Test na interakcję pomiędzy terapią

				pomostową a krwawieniem nie wykazał dowodu na taki związek.
Cosgrove 2018	Obserwacyjne, retrospektywne	Pacjenci z mechanicznym wspomaganie serca poddani planowej lub nieplanowej procedurze inwazyjnej (w badaniu nie określono wprost wymogu wstrzymania terapii doustnymi antykoagulantami)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HNF, N=15</li> <li>• Enoksaparyna, N=11</li> <li>• Fondaparynuks, N=3</li> </ul>	Częstotliwość występowania punktów końcowych była porównywalna w analizowanych grupach: krwawienia z układu pokarmowego wystąpiły w grupie HNF w 3 przypadkach, w grupie enoksaparyny w 1 przypadku i w grupie fondaparynuksu w 1 przypadku. Zakrzepica związana z urządzeniem do wspomaganie wystąpiła u jednego pacjenta w grupie HNF, podczas, gdy w grupie HNF i grupie fondaparynuksu wystąpiły po 1 przypadku udary naczyniowego mózgu. Różnice nie były istotne statystycznie we wszystkich ww. porównaniach
Hwang 2017	Obserwacyjne, retrospektywne	Pacjenci wymagający terapii pomostowej poddawani zabiegowi operacyjnemu lub procedurze inwazyjnej wymagający wstrzymania terapii warfaryną	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enoksaparyna, N=49</li> </ul>	Nie stwierdzono zgonów ani jakichkolwiek komplikacji zatorowo-zakrzepowych u żadnego z pacjentów w ciągu 30 dni obserwacji. Duże krwawienie wystąpiło u 2 pacjentów (4,1%): u 1 pacjenta po całkowitej endoprotezoplastyce kolana wystąpił wylew krwi do stawu i u innego poddanego przeszskórnej nefrolitotomii wystąpił krwimocz. Krwawienia u tych pacjentów ustąpiły po wstrzymaniu terapii antykoagulacyjnej, transfuzji czerwonych krwinek i konserwatywnej terapii, bez stosowania wit. K.
Szklany 2019	Obserwacyjne, retrospektywne	Pacjenci wymagający terapii pomostowej poddawani operacji ortopedycznej w związku ze złamaniem krętarza lub biodra oraz wymagających wstrzymania terapii antykoagulacyjnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa VKA (antagoniści wit. K): enoksaparyna, n=64</li> <li>• Grupa kontrolna (bez historii stosowania VKA czy pomostowej terapii okołoperacyjnej): enoksaparyna, n=64; nadroparyna, n=2</li> </ul>	Ostre krwawienia pooperacyjne wystąpiły u 19 (29,7%) pacjentów w grupie VKA i u 13 (18,8%) pacjentów w grupie kontrolnej. Różnica nie była istotna statystycznie (p=0,16). W grupie VKA, złamania w obrębie krętarza (52,6%) i szyjki kości udowej (47,4%) występowały częściej u pacjentów doświadczających krwawień niż złamania w innych partiach kończyn dolnych (0%; różnica istotna statystycznie, p=0,03). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie VKA niż w grupie kontrolnej (12,5% vs 1,5%; różnica istotna statystycznie, p=0,01). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami pod względem występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych (6,3% vs 8,9%; różnica nieistotna statystycznie, p=0,31). Nie stwierdzono przypadków zgonów wewnątrzszpitalnych.

### 3.2. Wskazanie: unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL

#### 3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania BOR.434.31.2016.

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w dniu 15.11.2019 r w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

**Tabela 4. Kryteria włączenia do przeglądu – unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej).**

Populacja	unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej
-----------	---

	(przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej)
Interwencje	dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w postaci roztworu do wstrzykiwań
Komparator	dowolny (lub brak komparatora w przypadku badania jednoramiennego)
Rodzaj badania	- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe. Do analizy włączano wyłącznie publikacje w języku angielskim i polskim.
Punkty końcowe	dowolne istotne klinicznie

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z diagramem PRISMA zamieszczonym w załączniku 5.3.

### 3.2.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Charakterystykę odnalezionych badań i podsumowanie najważniejszych wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyka włączonych badań i podsumowanie najważniejszych wyników

Badanie	Metodyka	Populacja	Liczebność grup	Wyniki
Horner 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanaliza badań RCT</li> <li>Cel: oszacowanie skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej, porównanie różnych leków i zidentyfikowanie wszelkich czynników mających wpływ na skuteczność</li> </ul>	Dorośli pacjenci (>16 r.ż.) wymagający tymczasowego unieruchomienia (np. za pomocą gipsu) z powodu izolowanego urazu kończyny dolnej.	Łącznie 6857 pacjentów z 13 badań RCT	<p><b>Wyniki:</b> Zaobserwowano, że w porównaniu z brakiem leczenia heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH) zmniejsza ryzyko wystąpienia: - VTE wynosi OR=0,52, 95%CI: 0,37; 0,71; - klinicznie stwierdzonej DVT wynosi OR=0,39; 95%CI: 0,12; 0,94; - PE wynosi OR=0,16; 95%CI: 0,01; 0,74 podczas gdy fondaparynuks zmniejsza ryzyko wystąpienia VTE (OR=0,13; 95%CI: 0,05; 0,30) i klinicznie stwierdzona DVT (OR=0,10; 95%CI: 0,01; 0,86); z niejednoznacznymi wynikami dla PE (OR=0,40; 95%CI: 0,01; 7,53).</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Tromboprofilaktyka poprzez zastosowanie fondaparynuksu lub LMWH wydaje się zmniejszać prawdopodobieństwo wystąpienia zarówno bezobjawowej jak i klinicznie stwierdzonej VTE u osób z czasowym unieruchomieniem kończyny dolnej po urazie. Efekty leczenia różnią się w zależności od wyniku i nie zawsze są rozstrzygające. Autorzy nie byli w stanie zidentyfikować żadnych modyfikatorów efektu leczenia innych niż zastosowany środek trombopropylaktyczny.</p>
Zee 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanaliza badań RCT i CCT</li> <li>Cel: ocena efektywności heparyny drobnocząsteczkowej w zapobieganiu żyłnej chorobie zatorowo-zakrzepowej u pacjentów z unieruchomieniem kończyny dolnej w warunkach ambulatoryjnych</li> </ul>	Dorośli pacjenci z unieruchomioną kończyną dolną, np. przy zastosowaniu gipsu, w warunkach ambulatoryjnych.	Łącznie 3680 pacjentów z 8 badań RCT	<p><b>Wyniki:</b> Zaobserwowano występowanie zakrzepicy żył głębokich w zakresie od 4,3% do 40% u pacjentów z urazem kończyny dolnej unieruchomionej np. w gipsie, u których nie zastosowano profilaktyki ani placebo przez co najmniej tydzień. Liczba ta była znacznie niższa u pacjentów, którzy otrzymywali codziennie zastrzyki LMWH podczas unieruchomienia, przy częstości zdarzeń od 0% do 37% (iloraz szans (OR)=0,45, 95%CI: 0,33; 0,61; I<sup>2</sup>=26%, p=0,23; 7 badań; 1676 pacjentów, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Porównywalne wyniki zaobserwowano w następujących subpopulacjach: pacjenci z gipsem poniżej kolana, pacjenci leczenia zachowawczo (pacjenci nieoperowani), pacjenci operowani, pacjenci ze złamaniami, pacjenci z urazami tkanek miękkich oraz pacjenci z zakrzepicą dystalną lub bliższą. Nie zaobserwowano wyraźnych różnic między LMWH a grupami kontrolnymi w przypadku</p>

				<p>zatorowości płucnej (OR=0,50; 95%CI: 0,17; 1,47; bez dowodów niejednorodności: I<sup>2</sup>=0%, p=0,56; 5 badań; 2517 pacjentów; dowody niskiej jakości).</p> <p>Badania wykazały również mniej objawów VTE w grupach LMWH w porównaniu z grupami kontrolnymi (OR=0,40; 95%CI: 0,21; 0,76; przy minimalnym dowodzie niejednorodności: I<sup>2</sup>=16%, p=0,31; 6 badań; 2924 pacjentów; dowody niskiej jakości).</p> <p>W uwzględnionych badaniach zgłoszono 1 zgon, ale nie z powodu zatorowości płucnej. Powikłania poważnych zdarzeń niepożądanych występowały rzadko, główne zgłaszane zdarzenia niepożądane dotyczyły niewielkiego krwawienia.</p> <p><b>Wnioski autorów:</b></p> <p>Dane o umiarkowanej jakości wykazały, że stosowanie LMWH u pacjentów ambulatoryjnych zmniejszyło DVT, w przypadku unieruchomienia kończyny dolnej, w porównaniu z brakiem profilaktyki lub placebo. Ponadto, dowody niskiej jakości nie wykazały wyraźnych różnic w PE między grupami LMWH i kontrolnymi, ale zaobserwowano mniej objawów VTE w grupach LMWH.</p>
<p>Skróty:</p> <p>DVT – zakrzepica żył głębokich, ang. <i>deep venous thrombosis</i>;</p> <p>LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, ang. <i>low molecular weight heparin</i>;</p> <p>PE – zatorowość płucna, ang. <i>pulmonary embolism</i>;</p> <p>VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ang. <i>venous thromboembolism</i></p>				

### 3.3. Wskazanie: profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL

#### 3.3.1. Metodologia analizy klinicznej

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania BOR.434.31.2016.

Analityk AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w dniu 15.11.2019 r w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

**Tabela 6. Kryteria włączenia do przeglądu – profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży.**

Populacja	profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży
Interwencje	dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w postaci roztworu do wstrzykiwań
Komparator	dowolny (lub brak komparatora w przypadku badania jednoramiennego)
Rodzaj badania	- przeglądy systematyczne z metaanalizą, - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe. Do analizy włączano wyłącznie publikacje w języku angielskim i polskim.
Punkty końcowe	dowolne istotne klinicznie

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z diagramem PRISMA zamieszczonym w załączniku 5.3.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Charakterystykę odnalezionych badań i podsumowanie najważniejszych wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka włączonych badań i podsumowanie najważniejszych wyników

Badanie	Metodyka	Populacja	Liczebność grup	Najważniejsze wyniki
Bailly 2019	Obserwacyjne, retrospektywne	Kobiety w ciąży ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparyna, N=113 (151 ciąż)</li> </ul>	Częstotliwość ŻChZZ związanej z ciążą wyniosła 1,3% (95%CI: 0,1–4,7), co stanowi niższy odsetek od tych raportowanych w literaturze dla populacji o podobnym ryzyku. Jeden przypadek ŻChZZ wystąpił w okresie prenatalnym (pomimo zastosowanej profilaktyki), natomiast drugi w okresie poporodowym (związany z przedłużonym porodem), Częstotliwość krwawień związanych z ciążą wyniosła 2% (95% CI: 0,4–5,7), przy czym wszystkie miały niewie kie nasilenie i nie miały związku z terapią LMWH.
Cox 2019	Obserwacyjne, retrospektywne	Pacjentki w ciąży wymagające trombotoprofilaktyki	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparyna, N=123 (172 ciąż)</li> </ul>	Pojedynczą dzienną dawkę 40 mg enoksaparyny zastosowano u 94,8% pacjentek. Stwierdzono 2 przypadki zakrzepicy związanej z ciążą (1,2% [95%CI: 0,32-4,14]). Krwotok poporodowy $\geq 500$ mL stwierdzono w przypadku 36,6% porodów, natomiast $\geq 1000$ mL w przypadku 9,3% porodów. Cztery kobiety poddano transfuzji.
Grandone 2018	Rejestr RIETE	Pacjentki, u których zastosowano techniki wspomaganie rozrodu z diagnozą ŻChZZ lub ryzykiem wystąpienia ŻChZZ	Pacjentki, którym podawano LMWH i które zaszły w ciążę w wyniku zastosowania techniki wspomaganie rozrodu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparyna, N=13</li> <li>Nadroparyna, N=2</li> </ul>	U żadnej z pacjentek nie stwierdzono nawrotu ŻChZZ w ciągu 90 dni obserwacji.

### 3.4. Wskazanie: krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) – w przypadkach innych niż określone w ChPL

#### 3.4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania BOR.434.31.2016.

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w dniu 15.11.2019 r w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 8. Kryteria włączenia do przeglądu

Populacja	krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL
Interwencje	dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w postaci roztworu do wstrzykiwań
Komparator	dowolny (lub brak komparatora w przypadku badania jednoramiennego)
Rodzaj badania	- przeglądy systematyczne z metaanalizą, - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe. Do analizy włączano wyłącznie publikacje w języku angielskim i polskim.
Punkty końcowe	dowolne istotne klinicznie

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z diagramem PRISMA zamieszczonym w załączniku 5.3.

### **3.4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

## 4. Źródła

- ACCP 2016** Antithrombotic Therapy for VTE Disease - CHEST Guideline and Expert Panel Report, Clive Kearon, MD, PhD, Elie A. Akl, MD, MPH, PhD,\*; Correspondence information about the author MD, MPH, PhD Elie A. Akl Email the author MD, MPH, PhD Elie A. Akl, Joseph Ornelas, PhD, Allen Blaivas, DO, FCCP, David Jimenez, MD, PhD, FCCP, Henri Bounameaux, MD, Menno Huisman, MD, PhD, Christopher S. King, MD, FCCP, Timothy A. Morris, MD, FCCP, Namita Sood, MD, FCCP, Scott M. Stevens, MD, Janine R.E. Vintch, MD, FCCP, Philip Wells, MD, Scott C. Woller, MD, COL Lisa Moores, MD, FCCP, CHEST 2016,149(2): 315–352
- ASH 2018** New 2018 ASH Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolism: What You Should Know, [www.hematology.org/VTEhttps://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Documents/9197.aspx](http://www.hematology.org/VTEhttps://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Documents/9197.aspx)
- Bailey 2019** Bailey J.; Jacobson B.F.; Louw S. Safety and efficacy of adjusted-dose enoxaparin in pregnant patients with increased risk for venous thromboembolic disease. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* / 2019;145(1):70-75
- Clark 2018** Clark, NP; Douketis, JD; Hasselblad, V; Schulman, S; Kindzelski, AL; Ortel, TL. Predictors of perioperative major bleeding in patients who interrupt warfarin for an elective surgery or procedure: analysis of the BRIDGE trial. 2018; 195: 108-114
- Cosgrove 2019** Cosgrove R.H.; Basken R.L.; Smith R.G.; Hsu C.-H.; Kazui T.; Martinez B.K.; Burt R.W.; Crawford E.S.; Lick S.D.; Khalpey Z. Anticoagulant bridge comparison in mechanical circulatory support patients. *ASAIO Journal* 2019; 65(1):54-58
- Cox 2019** Cox S.; Eslick R.; McLintock C. Effectiveness and safety of thromboprophylaxis with enoxaparin for prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* / 2019;17(7):1160-1170
- ESC 2017, ESVS 2017** Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS, *Kardiologia Polska* 2017; 75, 11: 1065–1160; DOI: 10.5603/KP.2017.0216
- ESC 2018** Wytyczne ESC dotyczące postępowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego podczas ciąży (2018), *Kardiologia Polska* 2019; 78, 3: 245–326; DOI: 10.5603/KP.2019.0049
- Grandone 2018** Grandone E.; Di Micco P.P.; Villani M.; Colaizzo D.; Fernandez-Capitan C.; Del Toro J.; Rosa V.; Bura-Riviere A.; Quere I.; Blanco-Molina A.; Margaglione M.; Monreal M. Venous Thromboembolism in Women Undergoing Assisted Reproductive Technologies: Data from the RIETE Registry. *Thrombosis and Haemostasis* / 2018;118(11):1962-1968
- Hjellstrom 2018** Hjellstrom L.; Labaf A. Prophylactic doses of low-molecular weight heparin as periprocedural bridging therapy in mechanical heart valve patients. *Thrombosis Research* / 2018;163:180-184
- Horner 2019** Horner D.; Stevens J.W.; Pandor A.; Nokes T.; Keenan J.; de Wit K.; Goodacre S. Pharmacological thromboprophylaxis to prevent venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization after injury: systematic review and network meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* / 2019, doi:10.1111/jth.14666
- Hwang 2017** Hwang H.G.; Koo S.M.; Uh S.T.; Kim Y.K. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapies Using Enoxaparin. *Journal of Korean medical science* / 2017;32(6):942-947
- Szklanny 2019** Szklanny K.; Jakubek M.; Zbierska-Rubinkiewicz K.; Undas A. Bridging anticoagulation in patients treated with vitamin K antagonists prior to trochanteric and hip fracture surgeries: The current practice. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* / 2019;28(4):469-477
- Konsensus Polski 2017** Tomkowski W, Kuca P i in. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii. *Acta Angiologica* 2017;23(2):73-113
- NCCN 2018** Streiff MB, Holmstrom B i in. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018 NCCN. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(11):1289–1303
- NICE 2018** Reducing venous thromboembolism risk in hospital patients, NICE 2018. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/venous-thromboembolism/reducing-venous-thromboembolism-risk-in-hospital-patients>
- Wojtukiewicz 2016** Wojtukiewicz MZ, Sierko E I in. Wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory poddawanych leczeniu zachowawczemu, *Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja* 2016; 2(3): 77-101
- Zee 2017** Zee AAG, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HMJ. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD006681. DOI: 10.1002/14651858.CD006681.pub4.

## 5. Załączniki

### 5.1. Strategie wyszukiwania Agencji

Baza Pubmed – data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2019 r.

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#112	Search #26 and #99 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish; English	15
#111	Search #26 and #99 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish; English	15
#110	Search #26 and #99 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish; English	15
#109	Search #26 and #99 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish; English	15
#108	Search #26 and #99 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish; English	11
#107	Search #26 and #99 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish; English	11
#106	Search #26 and #99 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish; English	11
#105	Search #26 and #99 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish; English	11
#104	Search #26 and #99 Filters: Clinical Study; Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish; English	11
#103	Search #26 and #99 Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish; English	85
#102	Search #26 and #99 Filters: Polish; English	422
#101	Search #26 and #99 Filters: Polish	5
#100	Search #26 and #99	476
#99	Search #90 or #96 or #97 or #98	161685
#98	Search bridge[Title/Abstract] OR bridging[Title/Abstract]	89496
#97	Search cast[Title] OR casts[Title] OR orthos*[Title] OR orthot*[Title] OR brace*[Title] OR immobil*[Title] or "Foot Orthoses"[Mesh] or "Braces"[Mesh] or "Casts, Surgical"[Mesh]	66156
#96	Search #91 and #95	471
#95	Search #93 or #94	14661
#94	Search "Venous Thromboembolism"[Mesh]	9897
#93	Search Venous thromboembolism[Title] OR "Venous thromboembolic disease"[Title] OR VTE[Title]	10595
#91	Search pregnant[Title] OR pregnancy[Title] OR gestation[Title] OR gestational[Title]	235030
#90	Search (((critical[Title/Abstract] OR chronic[Title/Abstract])) AND (leg[Title/Abstract] OR legs[Title/Abstract] OR lower[Title/Abstract] OR knee*[Title/Abstract] OR foot[Title/Abstract] OR feet[Title/Abstract])) AND (ischemia[Title/Abstract] OR ischaemia[Title/Abstract])	5890
#26	Search #7 or #8 or #9 or #10 or #25	12862
#25	Search (dalteparin[Title] OR nadroparin[Title] OR enoxaparin[Title] OR "low molecular weight heparin"[Title] OR LMWH[Title])	5434
#10	Search "Nadroparin"[Mesh]	481
#9	Search "Enoxaparin"[Mesh]	3324
#8	Search "Dalteparin"[Mesh]	869
#7	Search "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]	12160



**Baza Embase – data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2019 r.**

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	exp low molecular weight heparin/	57957
2	exp dalteparin/	7011
3	exp enoxaparin/	23293
4	exp nadroparin/	3967
5	1 or 2 or 3 or 4	57957
6	(dalteparin or nadroparin or enoxaparin or "low molecular weight heparin*" or LMWH).kw,ti.	9420
7	5 or 6	58271
8	exp critical limb ischemia/	4543
9	(critical or chronic).kw,ti.	547634
10	(leg or legs or lower or knee* or foot or feet).kw,ti.	213924
11	(ischemia or ischaemia).kw,ti.	104316
12	9 and 10 and 11	1470
13	8 or 12	5574
14	(pregnant or pregnancy or gestation or gestational).kw,ti.	227742
15	(Venous thromboembolism or "Venous thromboembolic disease*" or VTE).kw,ti.	19595
16	exp venous thromboembolism/	130593
17	15 or 16	132556
18	14 and 17	3085
19	(cast or casts or orthos* or orthot* or brace* or immobil*).kw,ti.	59071
20	exp below-knee cast/ or exp long leg cast/ or exp plaster cast/ or exp soft cast/	4785
21	19 or 20	63042
22	(bridge or bridging).ab,kw,ti.	90588
23	13 or 18 or 21 or 22	161897
24	7 and 23	2539
25	limit 24 to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) and (english or polish) and yr="2016 - 2019" and (article or article in press))	27
26	limit 24 to (meta analysis and (english or polish) and yr="2016 - 2019" and (article or article in press))	2
27	(observational or cohort or retrospective or "case-control" or "cross-sectional").ab,kw,ti.	2073935
28	24 and 27	478
29	limit 28 to ((english or polish) and yr="2016 - 2019" and (article or article in press))	84
30	25 or 26 or 29	104
31	from 30 keep 1-104	104

**Baza Cochrane Library – data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2019 r.**

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	MeSH descriptor: [Heparin, Low-Molecular-Weight] explode all trees	1 852
#2	MeSH descriptor: [Dalteparin] explode all trees	336
#3	MeSH descriptor: [Enoxaparin] explode all trees	668
#4	MeSH descriptor: [Nadroparin] explode all trees	120
#5	(dalteparin OR nadroparin OR enoxaparin OR "low molecular weight heparin*" OR LMWH):ti (Word variations have been searched)	3119
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	3815
#7	(critical or chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	162363
#8	(leg or legs or lower or knee* or foot or feet):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	257225
#9	(ischemia or ischaemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22 058
#10	#7 and #8 and #9	1 146
#11	(pregnant or pregnancy or gestation or gestational):ti (Word variations have been searched)	16 319

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#12	(Venous thromboembolism OR "Venous thromboembolic disease*" OR VTE):ti (Word variations have been searched)	1 868
#13	#13 MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees	556
#14	#14 #12 or #13	2 104
#15	#15 #11 and #14	14
#16	#16 (cast or casts or orthos* or orthot* or brace* or immobil*):ti (Word variations have been searched)	4 136
#17	#17 MeSH descriptor: [Casts, Surgical] explode all trees	454
#18	#18 MeSH descriptor: [Braces] explode all trees	406
#19	#19 MeSH descriptor: [Foot Orthoses] explode all trees	176
#20	#16 or #17 or #18 or #19	4 562
#21	(bridge or bridging):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 272
#22	#10 or #15 or #20 or #21	8 976
#23	#6 and #22 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Nov 2019, in Cochrane Reviews, Trials	34

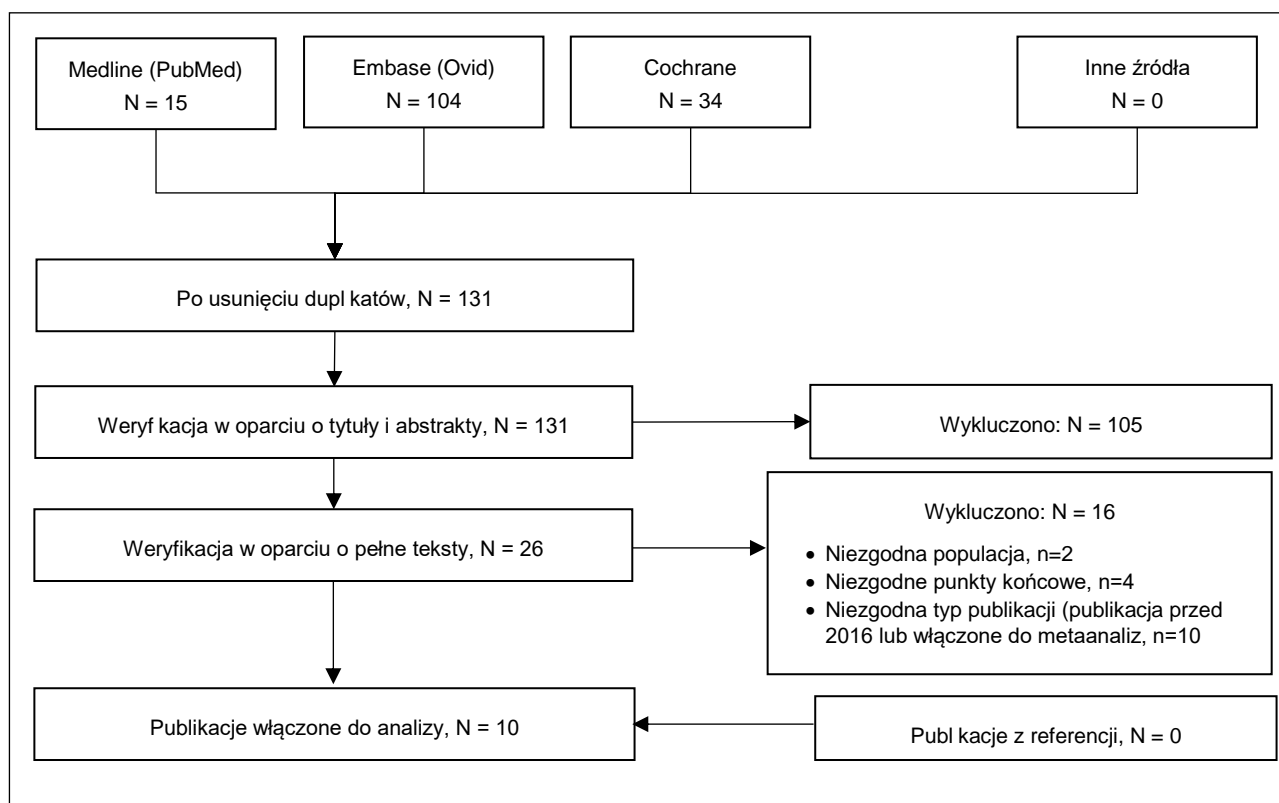
## 5.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 9. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

L.p.	Publikacja	Przyczyny wykluczenia
	<b>Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne – w przypadkach innych niż określone w ChPL</b>	
1	Barnes G.D.; Seiler K.; Brady P.; Kamdar N. Nation-Wide Use of Periprocedural Bridging Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation. American Journal of Cardiology / 2019;124(10):1549-1553	brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych
2	Yu H.T.; Shim J.; Park J.; Kim T.-H.; Uhm J.-S.; Kim J.-Y.; Joung B.; Lee M.-H.; Kim Y.-H.; Pak H.-N. When is it appropriate to stop non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before catheter ablation of atrial fibrillation? A multicentre prospective randomized study. European Heart Journal / 2019;40(19):1531-1537	brak wyników dla LMWH
3	Breen D.T.; Chavalertsakul N.; Paul E.; Gruen R.L.; Serpell J. Perioperative complications in patients on low-molecular-weight heparin bridging therapy. ANZ journal of surgery / 2016;86(3):167-172	artykuł opublikowany online i dodany do bazy Pubmed przed data wyszukiwania w poprzednim opracowaniu Agencji BOR.434.31.2016
4	Sjogren V.; Grzymala-Lubanski B.; Renlund H.; Svensson P.J.; Sjalander A. Safety and Efficacy of Bridging with Low-Molecular-Weight Heparin during Temporary Interruptions of Warfarin: A Register-Based Cohort Study. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis / 2017;23(8):961-966	brak odrębnych wyników dla enoxaparyny i daltepariny
5	Campbell S.; Monagle P.; Newell F. Oral anticoagulant therapy interruption in children: A single centre experience. Thrombosis Research / 2016;140:89-93	artykuł opublikowany online i dodany do bazy Pubmed przed data wyszukiwania w poprzednim opracowaniu Agencji BOR.434.31.2016
6	Iavecchia L.; Safiyya A.; Salat D.; Sabate M.; Bosch M.; Biarnes A.; Camps A.; Castella D.; Lalueza P.; Pons V.; Teixidor J.; Villar M.M.; Agusti A. Impact of Implementing a Protocol on the Perioperative Management in Patients Treated with Antithrombotics Admitted for Hip Fracture Surgery: an Observational Study. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology / 2016;119(5):476-484	artykuł opublikowany online i dodany do bazy Pubmed przed data wyszukiwania w poprzednim opracowaniu Agencji BOR.434.31.2016
7	Bhatia A.; Juricek C.; Sarswat N.; Adatya S.; Kim G.; Sayer G.; Ota T.; Jeevanandam V.; Uriel N. Increased risk of bleeding in left ventricular assist device patients treated with enoxaparin as bridge to therapeutic international normalized ratio. ASAIO Journal / 2018;64(2):140-146	brak informacji o wymogu czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne
8	Altavilla R, Caso V i in. Anticoagulation after Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: To Bridge or Not with Low-Molecular-Weight Heparin? Stroke / 2019;50(8):2093-2100	brak informacji o wymogu czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne
9	Ayoub K.; Nairooz R.; Almomani A.; Marji M.; Paydak H.; Maskoun W. Perioperative Heparin Bridging in Atrial Fibrillation Patients Requiring Temporary Interruption of Anticoagulation: Evidence from Meta-analysis. Journal of stroke and cerebrovascular diseases. 2016;25(9):2215-21	data wyszukiwania w metaanalizie obejmowała okres do czerwca 2015 r.
	<b>Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL</b>	
10	van Adrichem, RA; Nemeth, B; Algra, A; le Cessie, S; Rosendaal, FR; Schipper, IB; Nelissen, RGHH; Cannegieter, S.C. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. NEJM 2017; 376( 6): 515-525	badanie uwzględnione we włączonych metaanalizach
11	Bruntink, MM; Groutars, YME; Schipper, IB; Breederveld, RS; Tuinebreijer, WE; Derksen, RJ. Nadroparin or fondaparinux versus no thromboprophylaxis in patients immobilised in a below-knee plaster cast (PROTECT): a randomised controlled trial. Injury 2017; 48( 4): 936-940	badanie uwzględnione we włączonych metaanalizach
12	Hickey BA.; Watson U i in. Does thromboprophylaxis reduce symptomatic venous thromboembolism in	badania uwzględnione w metaanalizie

L.p.	Publikacja	Przyczyny wykluczenia
	patients with below knee cast treatment for foot and ankle trauma? A systematic review and meta-analysis. Foot and ankle Surgery 2018;24(1):19-27	opublikowano przed 2016 r.
13	Petrie S.; Barras M.; Lust K.; Fagermo N.; Allen J.; Martin J.H. Evaluation of therapeutic enoxaparin in a pregnant population at a tertiary Hospital. Internal Medicine Journal / 2016;46(7):826-833	artykuł opublikowany online i dodany do bazy Pubmed przed data wyszukiwaia w w poprzednim opracowaniu Agencji BOR.434.31.2016
<b>Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL</b>		
14	Skeith L.; Carrier M.; Robinson SE.; Alimam S.; Rodger MA. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. Blood 02 2017;129(8):934-939	uwzględnione badania opublikowane do 2016 r.
15	Lazo-Langner A.; Al-Ani F.; Weisz S.; Rozanski C.; Louzada M.; Kovacs J.; Kovacs M.J. Prevention of venous thromboembolism in pregnant patients with a history of venous thromboembolic disease: A retrospective cohort study. Thrombosis Research / 2018;167:20-25	brak odrębnych wyników dla dalteparyny (w badaniu stosowano dalteparynę lub tinzaparynę)
16	Salim R, Nachum Z I in. Adjusting enoxaparin dosage according to anti-FXa levels and pregnancy outcome in thrombophilic women. A randomised controlled trial. Thromb Haemost 2016; 116: 687–695.	artykuł opublikowany online i dodany do bazy Pubmed przed data wyszukiwaia w poprzednim opracowaniu Agencji BOR.434.31.2016

### 5.3. Diagram selekcji badań PRISMA



## 5.4. Lista refundowanych produktów leczniczych zawierających oceniane substancje czynne

Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

**A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub w wskazaniu określonym stanem klinicznym**

**Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.**

**Substancja czynna: Dalteparinum natricum**

Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją:

<1>zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepiających u kobiet ciężarnych po wszczęciu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; <2>terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL

Grupa limitowa: 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych

Zakres wskazań objętych refundacją: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Termin wejścia w życie decyzji: 2019-01-01 - dla kolumny M, <1>2019-03-01/<2>2017-03-01 - dla kolumny N

Okres obowiązywania decyzji: 3 lata - dla kolumny „Zakres wskazań objętych refundacją”, 3 lata - dla kolumny „Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją”

Poziom odpłatności: ryczałt

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990958818	82,95	87,10	98,49	80,33	21,36
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990949519	113,38	119,05	131,86	100,41	34,65
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990949618	137,89	144,78	158,45	120,50	41,15
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	05909990949717	156,11	163,92	178,62	144,59	37,87
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990776412	44,38	46,60	54,27	40,17	17,30
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990776511	92,01	96,61	108,00	80,33	30,87
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990949410	137,89	144,78	158,45	120,50	41,15

**Substancja czynna: Enoxaparinum natricum**

Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją:

<1>zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepiających u kobiet ciężarnych po wszczęciu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; <2>terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL

Grupa limitowa: 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych

Zakres wskazań objętych refundacją: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Poziom odpłatności: ryczałt

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990048328	47,97	50,37	58,04	40,17	21,07
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990048427	96,41	101,23	112,62	80,33	35,49
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990774821	135,53	142,31	155,98	120,50	38,68
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990775026	175,12	183,88	199,27	160,66	42,88
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990774920	265,39	278,66	295,47	200,83	99,97
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990891429	292,08	306,68	324,35	240,99	89,76
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990891528	345,84	363,13	382,09	301,24	88,85
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampu ko-strzykawce, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.	05909991379001	156,60	164,43	181,24	181,24	5,33
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampu ko-strzykawce, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.	05909991378783	31,32	32,89	40,56	40,17	3,59
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampu ko-strzykawce, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.	05909991379186	62,64	65,77	77,16	77,16	3,20
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampu ko-strzykawce, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.	05909991379100	93,96	98,66	112,33	112,33	3,20
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampu ko-strzykawce, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.	05909991378943	125,28	131,54	146,93	146,93	4,27
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05906395161096	164,16	172,37	189,18	189,18	5,33
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	05906395161010	32,83	34,47	42,14	40,17	5,17
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	05906395161034	65,66	68,94	80,33	80,33	3,20
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05906395161058	98,50	103,43	117,10	117,10	3,20
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05906395161072	131,33	137,90	153,30	153,30	4,27
Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampu ko-strzykawce, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.	05906395161126	194,40	204,12	221,79	221,79	6,40
Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampu ko-strzykawce, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.	05906395161164	243,00	255,15	274,11	274,11	8,00

#### Substancja czynna: Nadroparinum calcicum

Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją:

<1>zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepiających u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; <2>terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL

Grupa limitowa: 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych

Zakres wskazań objętych refundacją: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Poziom odpłatności: ryczałt

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990075621	47,97	50,37	58,04	40,17	21,07
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990716821	64,39	67,61	76,71	53,55	26,36

Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990075720	103,47	108,64	120,03	80,33	42,90
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990716920	128,00	134,40	147,50	107,11	43,59
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990075829	160,54	168,57	182,81	133,88	52,49
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990836932	183,88	193,07	208,46	160,66	52,07
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990837038	263,00	276,15	293,25	214,21	84,73
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990837137	307,17	322,53	340,77	267,77	80,11
Anapran, tabl. powł., 275 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990615438	7,56	7,94	9,59	5,62	6,78