



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Dalteparyna sodowa,
enoksaparyna sodowa,
nadroparyna wapniowa
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT. 4221.12.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.9.2018)

Data ukończenia: 22.09.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: „nie dotyczy”

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem przedsiębiorcy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.2176) w zw.

z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	16
3.1. Wybrane wskazania inne niż określone w ChPL	16
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	16
3.1.2. Opis i wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy	17
3.1.2.1. Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe.....	17
3.1.2.2. Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka i leczenie	20
3.1.2.3. Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe	22
3.1.3. Opis i wyniki badań pierwotnych włączonych do analizy	30
3.1.3.1. Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka i leczenie	32
3.1.3.2. 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.	34
3.2. Podsumowanie.....	35
4. Źródła.....	38
5. Załączniki.....	40
5.1. Wykaz leków zawierających dalteparynę sodową, enoksaparynę sodową, nadroparynę wapniową finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	40
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	41

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2021 poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.9.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 337/2018 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych dalteparyna sodowa, enoksaparyna sodowa, nadroparyna wapniowa we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- 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 przeciwkrzepliowych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 10-11.08.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie Agencji nr OT.4321.9.2018.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGP), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR),
- europejskie i/lub międzynarodowe: American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC), European Thrombosis and Haemostasis Alliance Launches (ETHA), European Society of Gynecology (ESGO), European Society for Medical Oncology (ESMO), World Heart Federation (IHF), International Society of Cardiovascular Translational Research (ISCTR), International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), The International Gynecologic Society (IGSC), European League Against Rheumatism (EULAR)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *thrombosis*, *thromboembolism*, *pediatric*, *cancer associated thromboembolism*, *antiphospholipid syndrome*, *protein C deficiency*, *protein S deficiency*, *mechanical heart valve*, *pregnancy*, *anticoagulation*, *chronic*, *guideline*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zespół antyfosfolipidowy	
<p>EULAR, 2019 (Świat)</p>	<p>1. Zasadnicze znaczenie w leczeniu chorych na zespół antyfosfolipidowy (aPS) ma identyfikacja czynników, których występowanie wiąże się z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowych lub położniczych. Głównym czynnikiem ryzyka jest profil wysokiego ryzyka aPL, jak również wysoka punktacja w skali GAPSS. Dodatkowymi czynnikami ryzyka zdarzeń klinicznych są: współistnienie innych ogólnoustrojowych chorób autoimmunologicznych, szczególnie toczeń rumieniowaty układowy (SLE), zakrzepica w wywiadzie i/lub położnicze powikłania aPS oraz obecność tradycyjnych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.</p> <p>2. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych odnoszących się do populacji ogólnej. Zaleca się badania przesiewowe i odpowiednie leczenie w razie występowania czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W sytuacjach dużego ryzyka, takich jak zabieg operacyjny, przedłużone unieruchomienie czy połów, zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) w dawce profilaktycznej.</p> <p>3. Wszyscy chorzy leczeni antagonistami witaminy K (VKA) powinni być pouczeni o przestrzeganiu zasad tej terapii, potrzebie monitorowania INR oraz o interakcjach VKA z innymi lekami i żywnością. Dotyczy to zwłaszcza chorych, u których rozpoczyna się leczenie z użyciem VKA oraz leczenia pomostowego heparyną w okresie okołoperacyjnym. Kobiety z aPS powinny otrzymać informacje na temat stosowania środków antykoncepcyjnych, planowania ciąży i hormonalnej terapii pomenopauzalnej. Ważne jest poradnictwo na temat właściwej diety w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych. Chorych z aPS, także tych przyjmujących doustne leki przeciwkrzepliwne, należy zachęcać do aktywności fizycznej.</p> <p>Zalecenia</p> <p><u>Profilaktyka pierwotna</u></p> <p>1. U bezobjawowych nosicieli aPL niespełniających naczyniowych ani położniczych kryteriów klasyfikacyjnych aPS, z aPL o profilu dużego ryzyka, z tradycyjnymi czynnikami ryzyka lub bez nich, zaleca się leczenie profilaktyczne kwasem acetylosalicylowym (ASA) w małej dawce (75–100 mg/d) [2a/B].</p> <p>2. U chorych na SLE, bez zakrzepicy ani powikłań ciąży w wywiadzie:</p> <p>a. z aPL o profilu dużego ryzyka – zaleca się profilaktyczne leczenie ASA w małej dawce [2a/B].</p> <p>b. z aPL o profilu małego ryzyka – można rozważyć profilaktyczne leczenie ASA w małej dawce [2b/C].</p> <p>3. U nieciążymych kobiet z położniczym aPS w wywiadzie, z SLE lub bez, po analizie bilansu korzyści i ryzyka powikłań (zakrzepica vs powikłania krwotoczne) zaleca się profilaktyczne leczenie ASA w małej dawce. Przy podejmowaniu decyzji należy uwzględnić profil aPL, współistnienie tradycyjnych czynników ryzyka oraz nietolerancję lub przeciwwskazania do stosowania ASA [2b/B].</p> <p><u>Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa</u></p> <p>1. U chorych z pewnym rozpoznaniem APS i pierwszym epizodem zakrzepicy żyłnej:</p> <p>a. po terapii początkowej heparyną nefrakcjonowaną (UHF) lub LMWH i terapii pomostowej (heparyna + VKA) zaleca się leczenie za pomocą VKA z docelowym INR 2–3 [1b/B]</p> <p>b. ze względu na duże ryzyko nawrotów zakrzepicy u chorych „trójpozytywnych” (tzn. z obecnością aPL wszystkich 3 typów) nie należy stosować rywaroksabanu; doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) można rozważyć u chorych niezdolnych do uzyskania docelowego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
	<p>INR pomimo przestrzegania zasad stosowania VKA lub z przeciwwskazaniami do VKA (alergia lub nietolerancja) [5/D]</p> <p>c. z niesprowokowaną zakrzepicą żylną leczenie przeciwzakrzepowe należy kontynuować przez dłuższy czas (>3–6 mies.) [2b/B]</p> <p>d. ze sprowokowaną zakrzepicą żylną leczenie należy kontynuować tak długo jak u chorych bez aPS. Dłuższe leczenie przeciwzakrzepowe można rozważyć u chorych z aPL o profilu dużego ryzyka w powtarzanych oznaczeniach lub gdy występują inne czynniki ryzyka nawrotu zakrzepicy [5/D].</p> <p>2. U chorych z pewnym rozpoznaniem aPS i nawracającą zakrzepicą żylną pomimo leczenia VKA (INR 2–3):</p> <p>a. należy rozważyć edukację pacjenta pod kątem przestrzegania zasad leczenia VKA oraz częste pomiary INR [5/D]</p> <p>b. jeżeli osiągnięto docelową wartość INR 2–3, należy rozważyć dodanie ASA w małej dawce, zwiększenie wartości docelowej INR do 3–4 lub zmianę VKA na LMWH [4–5/D].</p> <p>3. U chorych z pewnym aPS i pierwszym epizodem zakrzepicy tętniczej:</p> <p>a. zaleca się leczenie VKA – korzystniejsze w porównaniu z leczeniem tylko ASA w małej dawce [2b/C]</p> <p>b. zaleca się leczenie VKA z INR 2–3 lub 3–4 z uwzględnieniem ryzyka powikłań krwotocznych i nawrotu zakrzepicy u danej osoby. Można również rozważyć leczenie VKA z INR 2–3 plus dodatkowo ASA w małej dawce [4/C].</p> <p>4. U chorych „trójpozytywnych” z zakrzepicą tętniczą nie należy stosować NOAC z powodu dużego ryzyka nawrotu zakrzepicy [5/D].</p> <p>5. U chorych z nawracającą zakrzepicą tętniczą pomimo właściwego leczenia VKA, po uwzględnieniu wszystkich innych potencjalnych przyczyn, należy rozważyć zwiększenie docelowej wartości INR do 3–4, dodanie ASA w małej dawce lub przejście na LMWH. Można również rozważyć terapię wspomagającą lekiem przeciwmalarycznym lub statyną [4–5/D].</p> <p><u>Położniczy aPS</u></p> <p>1. U kobiet z aPS o profilu dużego ryzyka, bez zakrzepicy ani powikłań ciąży w wywiadzie (niezależnie od rozpoznania SLE), należy podczas ciąży rozważyć stosowanie ASA w małej dawce [5/D].</p> <p>2. U kobiet z aPS i powikłaniami ciąży w wywiadzie (bez zakrzepicy), niezależnie od współistnienia SLE:</p> <p>a. w wywiadzie ≥ 3 samoistne poronienia przed 10. tygodniem ciąży lub ciąża obumarła ≥ 10. tygodniu ciąży – zaleca się w czasie ciąży skojarzone leczenie ASA w małej dawce i heparyną w dawce profilaktycznej [2b/B]; leczenie ASA w małej dawce należy rozpocząć przed poczęciem dziecka, a LMWH (preferowana ze względów praktycznych) lub UFH dołączyć niezwłocznie po stwierdzeniu ciąży.</p> <p>b. w wywiadzie porody przedwczesne przed 34. tygodniem ciąży z powodu rzucawki lub ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub stwierdzonej niewydolności łożyska – zaleca się leczenie ASA w małej dawce lub, po uwzględnieniu indywidualnego profilu ryzyka, w połączeniu z heparyną w dawce profilaktycznej [2b/B]</p> <p>c. w wywiadzie powikłania położnicze, ale niespełniające klinicznych kryteriów położniczego aPS (2 poronienia samoistne <10. tyg. ciąży lub poród ≥ 34. tyg. ciąży z powodu ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub rzucawki) – można rozważyć, w zależności od indywidualnego profilu ryzyka pacjentki (profil aPL, współistniejący SLE, wcześniejsze ciążę zakończone urodzeniem żywego dziecka, dodatkowe czynniki ryzyka utraty ciąży lub zakrzepica), leczenie samym ASA w małej dawce lub w skojarzeniu z heparyną [4/D]</p> <p>d. u kobiet otrzymujących podczas ciąży heparynę w dawce profilaktycznej należy rozważyć kontynuację tej terapii przez 6 tygodni po porodzie w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy [4/C].</p> <p>3. U kobiet spełniających kryteria położniczego aPS z nawracającymi powikłaniami ciąży pomimo leczenia ASA w małej dawce i heparyną w dawce profilaktycznej można rozważyć zwiększenie dawki heparyny do terapeutycznej [5/D] lub dodanie hydroksychlorochiny [4/D] albo prednizolonu w małej dawce w I trymestrze ciąży [4/D]. W wyjątkowych przypadkach można rozważyć zastosowanie immunoglobulin dożylnie [5/D].</p> <p>4. U kobiet z zakrzepową postacią APS w wywiadzie zaleca się w okresie ciąży skojarzone leczenie ASA w małej dawce i heparyną w dawce terapeutycznej [4/C]. Z powodu teratogennego działania warfaryny zaleca się zamianę VKA na LMWH gdy tylko ciąża zostanie potwierdzona, najlepiej przed 6. tygodniem ciąży.</p> <p>Klasyfikacja jakości danych według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence:</p> <table border="1" data-bbox="403 1693 1445 2042"> <thead> <tr> <th data-bbox="403 1693 592 1778">Kategorie wiarygodności danych</th> <th data-bbox="592 1693 994 1778">Leczenie/zapobieganie/etiologia/szkodliwość</th> <th data-bbox="994 1693 1445 1778">Czynniki ryzyka/rokowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="403 1778 592 1839">1a</td> <td data-bbox="592 1778 994 1839">dane z przeglądów systematycznych badań z randomizacją</td> <td data-bbox="994 1778 1445 1839">dane z przeglądów systematycznych badań kohortowych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1839 592 1899">1b</td> <td data-bbox="592 1839 994 1899">dane z pojedynczych, wysokiej jakości badań z randomizacją</td> <td data-bbox="994 1839 1445 1899">dane z pojedynczych badań kohortowych (wysokiej jakości)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1899 592 1984">2a</td> <td data-bbox="592 1899 994 1984">dane z przeglądów systematycznych badań kohortowych</td> <td data-bbox="994 1899 1445 1984">dane z przeglądów systematycznych retrospektywnych badań kohortowych lub z badań z randomizacją</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1984 592 2042">2b</td> <td data-bbox="592 1984 994 2042">dane z badań kohortowych lub niskiej jakości badań z randomizacją</td> <td data-bbox="994 1984 1445 2042">dane z retrospektywnych badań kohortowych lub z badań z randomizacją</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie wiarygodności danych	Leczenie/zapobieganie/etiologia/szkodliwość	Czynniki ryzyka/rokowanie	1a	dane z przeglądów systematycznych badań z randomizacją	dane z przeglądów systematycznych badań kohortowych	1b	dane z pojedynczych, wysokiej jakości badań z randomizacją	dane z pojedynczych badań kohortowych (wysokiej jakości)	2a	dane z przeglądów systematycznych badań kohortowych	dane z przeglądów systematycznych retrospektywnych badań kohortowych lub z badań z randomizacją	2b	dane z badań kohortowych lub niskiej jakości badań z randomizacją	dane z retrospektywnych badań kohortowych lub z badań z randomizacją
Kategorie wiarygodności danych	Leczenie/zapobieganie/etiologia/szkodliwość	Czynniki ryzyka/rokowanie														
1a	dane z przeglądów systematycznych badań z randomizacją	dane z przeglądów systematycznych badań kohortowych														
1b	dane z pojedynczych, wysokiej jakości badań z randomizacją	dane z pojedynczych badań kohortowych (wysokiej jakości)														
2a	dane z przeglądów systematycznych badań kohortowych	dane z przeglądów systematycznych retrospektywnych badań kohortowych lub z badań z randomizacją														
2b	dane z badań kohortowych lub niskiej jakości badań z randomizacją	dane z retrospektywnych badań kohortowych lub z badań z randomizacją														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	2c	dane z badań z klinicznie istotnymi punktami końcowymi	dane z badań z klinicznie istotnymi punktami końcowymi
	3a	dane z przeglądów systematycznych badań kliniczno-kontrolnych	-
	3b	dane z badań kliniczno-kontrolnych	-
	4	dane z opisów serii przypadków (i niskiej jakości badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych)	dane z opisów serii przypadków (i niskiej jakości prognostycznych badań kohortowych)
	5	opinia grupy ekspertów	opinia grupy ekspertów
	Stopnie siły zaleceń	Opis siły zaleceń	
	A	spójne wyniki z badań uwzględnionych w kategorii 1	
	B	spójne wyniki z badań uwzględnionych w kategorii 2 lub 3 lub ekstrapolacja wyników z badań uwzględnionych w kategorii 1	
	C	wyniki z badań uwzględnionych w kategorii 4 lub ekstrapolacja wyników z badań uwzględnionych w kategorii 2 lub 3	
	D	dane w kategorii 5 lub bardzo niespójne bądź niejednoznaczne wyniki z badań uwzględnionych w jakiegokolwiek kategorii wiarygodności danych	
	<i>Metodyka: przegląd systematyczny literatury i panel ekspertów.</i>		
	<i>Źródło finansowania: zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i>		
ISTH 2020_aPS (Świat)	<p>Wytyczne dotyczące stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym</p> <p>1. W zapobieganiu zdarzeń zakrzepowych u osób z zespołem antyfosfolipidowym i pacjentów wysokiego ryzyka, to jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - potrójnie pozytywnych (z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, np. antykoagulantu toczniowego [LA], IgG i/lub IgM anty β2 glikoproteina 1 [aβ2GPI] i antykardiolipinowe [aCL]), - zakrzepica tętnicza, - zakrzepica małych naczyń lub narządów, - choroba zastawki serca (zgodnie z kryteriami Sydney), <p>zaleca się stosowanie VKA zamiast NOAC.</p> <p>2. Zaleca się, aby nie stosować NOAC u pacjentów z aPS z nawracającą zakrzepliwością w trakcie leczenia z zastosowaniem VKA w dawkach terapeutycznych. W takiej sytuacji inne schematy leczenia mogą obejmować zwiększenie docelowego zakresu INR, dawkę leczniczą heparyn drobnocząsteczkowych lub dołączenie terapii przeciwpiłtkowej.</p> <p>3. Zaleca się, aby nie stosować NOAC u pacjentów z aPS, którzy nie utrzymują reżimu stosowania VKA. U takich pacjentów należy rozważyć edukację oraz częste monitorowanie poziomu INR w celu utrzymania schematu VKA.</p> <p>4. U osób pojedynczo lub podwójnie pozytywnych z zespołem antyfosfolipidowym innych niż wysokiego ryzyka przyjmujących NOAC z zadowalającymi wynikami i przestrzegających zaleceń terapeutycznych przez kilka miesięcy w celu zapobiegnięcia zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym, rekomenduje się przeprowadzenie rozmowy z pacjentem w celu podjęcia decyzji o dalszym leczeniu lub przerwaniu stosowania NOAC.</p> <p>5. U ww. osób po pierwszym wystąpieniu zdarzenia zakrzepowego, wymagających profilaktyki VKA w standardowej dawce, z alergią lub nietolerancją na VKA lub nierównym poziomie INR niezależnym od pacjenta, należy rozważyć inne leki należące do grupy antagonistów witaminy K, a dopiero w następnej kolejności należy rozważyć stosowanie NOAC.</p> <p><i>Siła dowodów: Zgodnie z przedstawioną przez panel ekspertów metodologią „rekomendacja” odzwiercudla mocne stanowisko ekspertów, poparte dowodami naukowymi i praktyką kliniczną, więc lekarze powinni stosować rekomendowane środki w większości przypadków. Natomiast „sugestia” stanowi słabe stanowisko, oparte o opinie ekspertów oraz dostępne dane.</i></p> <p><i>Metodyka: przegląd systematyczny literatury i panel ekspertów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>		
ISTH 2020_LAC_aPS (Świat)	<p>Wytyczne dotyczące procesu diagnostyki zespołu antyfosfolipidowego (wykrywanie antykoagulantu toczniowego i interpretacja wyników)</p> <p>Zalecenia stanowią aktualizację wytycznych z roku 2009. Uwzględniono w nich w szczególności problemy związane z poprawną diagnostyką antykoagulantu toczniowego (LA), stanowiącego jedno z trzech kryteriów identyfikacji zespołu antyfosfolipidowego (aPS), spowodowane stosowaniem doustnych antykoagulantów nie będących antagonistami witaminy K (NOAC)</p> <p>1. Wybór pacjentów oraz czas testowania LA w relacji do wystąpienia zdarzenia zakrzepowego i ciąży</p> <p>a. Testowanie w kierunku LA należy prowadzić wyłącznie u pacjentów z prawdopodobieństwem obciążenia aPS. Testowanie o charakterze przesiewowym może wykazać fałszywe wyniki.</p> <p>W szczególności należy przeprowadzić test przeciwciał (równoległe z aCL i aβ2GPI) u osób z wysokim ryzykiem, tj.:</p>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> – osób młodych (<50 lat) z niesprowokowanym VTE; – VTE w niestandardowych miejscach; – osób młodych z udarem niedokrwiennym, przemijającym atakiem niedokrwiennym lub innymi oznakami niedokrwienia mózgu; – zakrzepica tętnicza w innych miejscach u osób młodych – zakrzepica mikronaczyniowa; – nawracające VTE niewyjaśnione subterapeutyczną antykoagulacją, nieprzestrzeganiem zaleceń terapeutycznych przez pacjenta lub nowotworem złośliwym; – komplikacje ciąży: śmierć płodu po 10 tyg., poronienia w trakcie pierwszego trymestru, przedwczesny poród (<34 tyg. ciąży) związane z ciężkim stanem przedrzucawkowym, zespołem HELLP, niewydolnością łożyska, urodzenie martwego dziecka; – toczeń rumieniowaty układowy. <p>b. Wyniki testowania w trakcie fazy ostrej, czyli krótko po wystąpieniu zdarzenia zakrzepowego, należy interpretować z ostrożnością w związku z podwyższonym poziomem czynnika VIII, skracaającym czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) (maskuje LA) lub białka C-reaktywnego poprzez interferencję z fosfolipidami zawartymi w odczynniku, które wydłużają czas testu krzepnięcia (prowadząc do wyniku fałszywie pozytywnego).</p> <p>W przypadku wykonywania testu w kierunku zespołu antyfosfolipidowego u ciężarnych, należy interpretować wyniki LA w kontekście wyników dla aCL i aβ2GPI, natomiast celem potwierdzenia statusu antyfosfolipidowego należy przeprowadzić ponowny test po zakończeniu ciąży.</p> <p>2. Zakłócenia związane z testowaniem</p> <p>a. Głównym czynnikiem wpływającym na wrażliwość testów LA jest stosowanie terapii przeciwzakrzepowej. Najlepiej przeprowadzić test LA po zaprzestaniu stosowania antykoagulantów.</p> <p>b. Wykazano, że heparyna niefrakcjonowana i enoksaparyna wpływają na test z rozcieńczonym jadem żmii Russela (DRVVT) przy ponadterapeutycznych stężeniach czynnika anty-Xa, jednak nie prowadzą do fałszywie pozytywnego LA w trzystopniowej procedurze potwierdzającej. Natomiast enoksaparyna powoduje fałszywie dodatni wynik bazujący na APTT w przypadku ponadterapeutycznych stężeń czynnika anty-Xa. Część odczynników zawiera czynniki neutralizujące heparyny, jednak należy weryfikować stężenie heparyn wygaszonych przez odczynnik. Próbkę powinny być pobierane co najmniej po 12 godzinach od ostatniej dawki LMWH i na krótko przed podaniem kolejnej.</p> <p>c. Testy przeprowadzane u pacjentów stosujących VKA mogą być fałszywie pozytywne lub fałszywie negatywne, co silnie zależy od zastosowanego odczynnika.</p> <p>d. Stosowanie NOAC w trakcie testowania LA powoduje wyniki fałszywie dodatnie dla APTT i DRVVT. Pobranie próbek do testowania LA powinno mieć miejsce minimum 48 godzin od ostatniej dawki NOAC, natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek po dłuższym okresie. Należy również określić stężenie NOAC w surowicy. (zalecenie o charakterze empirycznym).</p> <p><i>Siła i jakość dowodów: brak ściśle określonej metodologii siły i jakości dowodów.</i> <i>Metodyka: przegląd literatury i konsensus ekspertów.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 r.ż. – profilaktyka i leczenie	
ASH 2018 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów pediatrycznych</p> <p>W ramach przedstawionych wytycznych, jako terapię przeciwzakrzepową eksperci odwołują się do stosowania heparyny niefrakcjonowanej (UFH), heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH), fondaparynuksu lub antagonistów witaminy K (VKA), bez szczególnego odnośnienia się do dawkowania, czasu trwania (z wyjątkami) lub monitorowania schematów leczenia/profilaktyki. Nie uwzględniono stosowania NOAC z powodu braku wiarygodnych danych stosowania tego typu antykoagulantów w populacji pediatrycznej.</p> <p>Zalecenia</p> <p>1. Terapia przeciwzakrzepowa u objawowych i bezobjawowych pacjentów z zakrzepicą żył głębokich (DVT) i zatorowością płucną (PE)</p> <p>a. Rekomenduje się stosowanie leków przeciwzakrzepowych zamiast braku leczenia u pacjentów pediatrycznych z DVT lub PE (silna rekomendacja oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>b. Sugeruje się zarówno terapię jak i brak terapii przeciwzakrzepowej u pacjentów pediatrycznych bez objawów DVT lub PE (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>2. Tromboliza, trombektomia i filtr żyły głównej dolnej (IVC)</p> <p>a. Sugeruje się, aby nie prowadzić antykoagulacji poprzedzonej zabiegiem trombolizy u pacjentów pediatrycznych z DVT, należy u nich prowadzić wyłącznie terapię przeciwzakrzepową (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>b. Sugeruje się, aby nie prowadzić antykoagulacji poprzedzonej zabiegiem trombolizy u pacjentów pediatrycznych z submasywną PE, należy prowadzić u nich wyłącznie terapię przeciwzakrzepową (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>c. Sugeruje się stosowanie terapii przeciwzakrzepowej poprzedzonej trombolizą zamiast tylko antykoagulacji, w przypadku pacjentów pediatrycznych z PE i kompromisem hemodynamicznym (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>d. Sugeruje się, aby nie prowadzić antykoagulacji poprzedzonej zabiegiem trombektomii u pacjentów pediatrycznych z objawowym DVT lub PE (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>e. Sugeruje się, aby nie stosować IVC u pacjentów pediatrycznych z objawami DVT lub PE – zaleca się stosowanie tylko terapii przeciwzakrzepowej (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>3. Zastępcza terapia antytrombiną</p> <p>a. Sugeruje się nie stosowanie zastępczej terapii antytrombiną jako terapii dodatkowej do standardowej antykoagulacji u pacjentów pediatrycznych z DVT, PE lub zakrzepicą zatok żylnych mózgu (CSVT); zaleca się prowadzenie standardowej terapii rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>b. Sugeruje się stosowanie zastępczej terapii antytrombiną jako dodatkowej do standardowej terapii przeciwzakrzepowej zamiast samej antykoagulacji u ww. pacjentów, którzy nie wykazują klinicznej odpowiedzi na standardową antykoagulację i u pacjentów z niskim poziomem koncentracji antytrombiny właściwym dla wieku pacjenta (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>4. Zdarzenia zakrzepowe związane z centralnym dostępem dożylnym (CVAD)</p> <p>a. Sugeruje się, aby nie usuwać aktywnie wykorzystywanych CVAD u dzieci z symptomami zakrzepicy związanej z CVAD, u których wymagany jest taki dostęp (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>b. Rekomenduje się usunięcie niepotrzebnych lub niewykorzystywanych aktywnie CVAD u dzieci z symptomami zakrzepicy związanej z CVAD (silna rekomendacja oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania)</p> <p>c. Sugeruje się opóźnienie usunięcia CVAD do czasu rozpoczęcia terapii przeciwzakrzepowej u ww. pacjentów (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>d. Sugeruje się zarówno usunięcie jak i utrzymanie aktywnie wykorzystywanego CVAD u pacjentów pediatrycznych z zakrzepicą związaną z CVAD i pogarszającym się stanem zdrowia, niezależnie od prowadzonej antykoagulacji lub konieczności kontynuacji stosowania centralnego dostępu dożylnego (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>5. Heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) vs antagoniści witaminy K (VKA)</p> <p>a. Sugeruje się stosowanie zarówno LMWH, jak i VKA u pacjentów pediatrycznych z symptomami DVT lub PE (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>6. Sprowokowane DVT lub PE</p> <p>a. Sugeruje się stosowanie terapii przeciwzakrzepowej przez mniej niż 3 mies. u dzieci ze sprowokowanym DVT lub PE (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>7. Niesprowokowane DVT lub PE</p> <p>a. Sugeruje się stosowanie terapii przeciwzakrzepowej przez okres od 6 do 12 miesięcy u dzieci z niesprowokowanym DVT lub PE (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>8. Zakrzepica żył powierzchniowych związana z CVAD</p> <p>a. Sugeruje się zarówno stosowanie jak i brak aktywnej terapii przeciwzakrzepowej u pacjentów pediatrycznych z zakrzepicą żył powierzchniowych związaną z CVAD (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>9. Zakrzepica prawego przedsionka</p> <p>a. Sugeruje się stosowanie terapii przeciwzakrzepowej u dzieci z zakrzepicą prawego przedsionka (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>b. Sugeruje się, aby nie stosować trombolizy lub chirurgicznej trombektomii w połączeniu z terapią przeciwzakrzepową u pacjentów pediatrycznych z zakrzepicą prawego przedsionka – sugeruje się stosowanie wyłącznie terapii przeciwzakrzepowej (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>10. Zakrzepica żył nerkowych (RVT)</p> <p>a. Sugeruje się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u noworodków z RVT (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>b. Rekomenduje się, aby stosować antykoagulacji poprzedzonej trombolizą, zaleca się natomiast stosowanie samej antykoagulacji u noworodków z niezagrażającą życiu RVT (silna rekomendacja oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>c. Sugeruje się wykonanie trombolizy i dalsze leczenie przeciwzakrzepowe u noworodków z zagrażającą życiu RVT (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>11. Zakrzepica żyły wrotnej (PVT)</p> <p>a. Sugeruje się stosowanie terapii przeciwzakrzepowej u dzieci z PVT i okluzyjną skrzepliną, po zabiegu przeszczepu wątroby lub idiopatycznym PVT (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>b. Sugeruje się nie stosowanie antykoagulacji u dzieci z PVT i nieokluzyjną skrzepliną lub nadciśnieniem wrotnym (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania). U ww. dzieci należy prowadzić stałe monitorowanie w celu ewentualnej zmiany leczenia.</p> <p>12. Zakrzepica zatok żylnych mózgu (CSVT)</p> <p>a. Rekomenduje się stosowanie terapii przeciwzakrzepowej u pacjentów pediatrycznych z CSVT bez obecności krwotoków (silna rekomendacja oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>b. Sugeruje się stosowanie antykoagulantów u pacjentów pediatrycznych w CSVT z obecnością krwotoków (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>c. Sugeruje się, aby nie stosować antykoagulacji poprzedzonej trombolizą, zaleca się stosowanie wyłącznie standardowej terapii przeciwzakrzepowej u dzieci z CSVT (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>13. Plamica piorunująca (purpura filiminans) związana z homozygotycznym niedoborem białka C</p> <p>a. Sugeruje się terapię substytucyjną u pacjentów z niedoborem białka C zamiast terapii przeciwzakrzepowej u pacjentów pediatrycznych z plamicą piorunującą (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>b. Sugeruje się stosowanie antykoagulantów z terapią substytucyjną u pacjentów z niedoborem białka C u dzieci w trakcie fazy ostrej (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p>c. Sugeruje się zarówno transplantację wątroby jak i zaniechanie przeszczepu (w związku z oceną ryzyka i korzyści związanych z procedurą) (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo małą pewność co do dowodów działania).</p> <p><i>Siła zaleceń: na podstawie metodologii GRADE, rekomendacje są oznaczone jako "silna" (tj. lekarze powinni zastosować zalecenie w większości przypadków), oraz „warunkowa” (tj. lekarze powinni dostosować działanie indywidualnie dla każdego pacjenta)</i></p> <p><i>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: ASH.</i></p>
Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL	
ASCO 2019 (USA)	<p>Wytyczne stanowią aktualizację opracowania z roku 2015, w szczególności uwzględniając zastosowanie nowych leków w profilaktyce i leczeniu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.</p> <p>Wytyczne wskazują m. in., że:</p> <p>a. Pacjenci hospitalizowani z aktywnymi zmianami nowotworowymi i ciężką chorobą lub ograniczoną mobilnością powinni otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową przy braku istnienia przeciwwskazań co do jej stosowania. (typ: EB; jakość: średnia; siła: średnia)</p> <p>b. Pacjenci hospitalizowani z aktywnymi zmianami nowotworowymi bez innych czynników ryzyka również mogą otrzymać profilaktykę przeciwzakrzepową przy braku istnienia przeciwwskazań. (typ: EB; jakość: niska; siła: średnia)</p> <p>c. Nie zaleca się stosowania rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów przyjętych w celu wykonania drobnych zabiegów lub wyłącznie w celu infuzji chemioterapii lub u pacjentów poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych/ szpiku kostnego. (typ: IC; jakość: niedostateczna; siła: średnia)</p> <p>a. Rutynowa profilaktyka farmakologiczna nie powinna być oferowana wszystkim pacjentom onkologicznym przyjmowanym w trybie ambulatoryjnym. (typ: EB; jakość: średnia do wysokiej; siła: silna)</p> <p>b. Pacjenci onkologiczni z dużym ryzykiem (skala Khorana 2 lub więcej przed rozpoczęciem nowego schematu systemowej chemioterapii) powinni otrzymać leczenie profilaktyczne przy zastosowaniu apiksabanu, rywaroksabanu lub heparyn drobnocząsteczkowych, po upewnieniu się co do braku przeciwwskazań typu wysokie ryzyko krwawienia lub występowanie interakcji między lekami.. Należy przedstawić pacjentowi informacje dotyczące ryzyka, korzyści, kosztów i czasu stosowania profilaktyki zakrzepowo-zatorowej. (typ: EB; jakość: średnia do wysokiej dla apiksabanu i rywaroksabanu, średnia dla LMWH; siła: średnia)</p> <p>c. Pacjenci z rozpoznaniem szpiczakiem mnogim otrzymujący schematy chemioterapii oparte na talidomidzie lub lenalidomidzie z/lub deksametazonem powinni otrzymywać leczenie profilaktyczne z zastosowaniem aspiryny lub LMWH w przypadku pacjentów niskiego ryzyka oraz LMWH w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (typ: EB; jakość: wysoka; siła: silna)</p> <p>a. Pierwszy schemat profilaktyki przeciwzakrzepowej powinien zawierać heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), heparynę niefrakcjonowaną (UFH), fondaparynuks lub rywaroksaban. W przypadku pacjentów onkologicznych z nowozdiagnozowanym VTE i bez znacznej niewydolności nerek, rozpoczynających profilaktykę antykoagulantami podawanymi pozajelitowo, preferuje się LMWH nad UFH przez pierwsze 5-10 dni. (typ: EB; jakość: wysoka; siła: silna)</p> <p>b. W przypadku długoterminowej profilaktyki przeciwzakrzepowej (powyżej 6 miesięcy), LMWH, edoksaban lub rywaroksaban są preferowane względem VKA. VKA może być stosowana jeżeli LMWH lub NOAC nie są dostępne w ramach profilaktyki. Wskazuje się na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień w przypadku NOAC, w szczególności w przypadku możliwych uszkodzeń błon śluzowych. Przed zastosowaniem leków typu NOAC należy zweryfikować interakcje typu lek-lek. (typ: EB; jakość: wysoka; siła: silna)</p> <p>c. Profilaktyka przeciwzakrzepowa przy zastosowaniu LMWH, NOAC lub VKA po upływie 6 miesięcy powinna być zaoferowana wybranym pacjentom z aktywnym nowotworem, tj. z chorobą przerzutową</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>lub otrzymujących chemioterapię. Leczenie przeciwzakrzepowe powyżej 6 miesięcy należy ocenić w kontekście potencjalnych korzyści i zagrożeń.(typ: IC; jakość: niska; siła: słaba do średniej)</p> <p>d. W oparciu o opinie ekspertów, przy braku dowodów z badań RCT, niepewności korzyści krótkoterminowych i rosnącej liczby dowodów o zdarzeniach niepożądanych związanych z zakładaniem filtrów w żyłę głównej nie zaleca się umieszczania tego typu urządzeń u pacjentów z przewlekłą chorobą zakrzepowo-zatorową i u pacjentów z tymczasowymi przeciwwskazaniami do terapii antykoagulantami (np. w trakcie operacji). Nie zaleca się również stosowania filtra w celu pierwotnej profilaktyki zatorowości płucnej lub choroby zakrzepowo-zatorowej żył głębokich w związku z powikłaniami występującymi w długim okresie obserwacji. Należy rozważyć zastosowanie filtra naczyniowego jedynie w przypadku silnych przeciwwskazań do jakiegokolwiek profilaktyki antykoagulantami w przypadku stanu ostrego (do 4 tygodni od rozpoznania VTE), który zagrażał życiu pacjenta. (typ: IC; jakość: niska do średniej; siła: średnia).</p> <p>e. Filtr naczyniowy może być opcją dodatkową do leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z progresją zakrzepicy (nawrót VTE lub powstanie nowych zakrzepów) niezależnie od stosowanej terapii przeciwzakrzepowej. Zalecenie opracowano na podstawie opinii panelu ekspertów. (typ: IC; jakość: niska do średniej, siła: słaba)</p> <p>f. Pacjenci z pierwotnym lub przerzutowym nowotworem w centralnym układzie nerwowym i potwierdzonym VTE powinni również otrzymywać terapię przeciwzakrzepową, mimo braku dowodów co do skuteczności poszczególnych leków. (typ: IC; jakość: niska; siła: średnia)</p> <p>g. Zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich powinny być leczone w ten sam sposób co VTE u pacjentów onkologicznych. (typ: IC; jakość: niska; siła: średnia)</p> <p>h. Leczenie izolowanej podsegmentalnej zatorowości płucnej (ISSPE) lub zakrzepicy żył trzewnych zdiagnozowanej przypadkowo powinno być zindywidualizowane zgodnie z oceną korzyści i zagrożeń leczenia przeciwzakrzepowego. (typ: IC; jakość: niedostateczna; siła: średnia)</p> <p>i. Nie rekomenduje się stosowania leczenia przeciwzakrzepowego w celu poprawy przeżywalności pacjentów onkologicznych bez stwierdzonego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. (typ: EB; jakość: wysoka; siła: silna)</p> <p>a. Występują zróżnicowane ryzyka związane z VTE, w zależności od typu nowotworu i charakterystyki każdego pacjenta. Pacjenci onkologiczni powinni być poddawani badaniom i monitorowani pod kątem ryzyka wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego w trakcie terapii przeciwnowotworowej, w szczególności przed rozpoczęciem terapii oraz w trakcie hospitalizacji. U pacjentów ambulatoryjnych z guzami litymi leczonych terapią systemową, ocenę ryzyka można przeprowadzić z zastosowaniem skali Khorana. (typ: EB; jakość: średnia; siła: silna)</p> <p>b. Onkologowie i członkowie zespołu onkologicznego powinni edukować pacjentów na temat zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w szczególności w sytuacjach podwyższonego ryzyka (np. operacje, hospitalizacja, systemowe leczenie przeciwnowotworowe. (typ: IC; jakość: niedostateczna; siła: silna)</p> <p><i>Jakość danych i siła rekomendacji:</i> <i>Jakość: wysoka – duża pewność, że prawdziwy efekt i jego siła jest blisko efektu oszacowanego w badaniu; średnia – prawdziwy efekt jest bliski oszacowanemu, jednak istnieje możliwość istotnych różnic; niska – ograniczona pewność co do oszacowania, efekt rzeczywisty może być istotnie różny od oszacowanego; niedostateczna – bardzo niska pewność co do oszacowanego wyniku, istnieje duże ryzyko znaczącej różnicy względem wartości rzeczywistej, konieczne jest ustalenie konsensusu ekspertów lub pozyskanie dodatkowych danych.</i> <i>Siła rekomendacji: silna – duża pewność co do zalecenia, odpowiada najlepszej praktyce, odpowiada dobrej jakości i zbieżnym wynikom badań, średnia – stanowi kompromis między silną a słabą rekomendacją, odpowiada poprawnym jakościowo badaniom ze zbieżnymi wynikami oraz ewentualnym niepewnością części panelistów, słaba – stanowisko wnoszące wskazówki co do postępowania, oparte o ograniczone informacje co do wyników i ich jakość oraz o kompromis wśród ekspertów.</i> <i>Metodyka: na podstawie ASCO Guidelines Methodology Manual oraz metodologii GRADE.</i> <i>Źródło finansowania: ASCO.</i></p>
<p>ISTH 2020_ACP (Świat)</p>	<p>Wytyczne dotyczące stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych w pierwotnej profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów z rozpoznaniem nowotworu przyjmowanych w warunkach ambulatoryjnych</p> <p><i>Zgodnie z przedstawioną definicją przyjętą w wytycznych, pacjenci ambulatoryjni z chorobą nowotworową są to osoby rozpoczynające nową, systemową terapię przeciwnowotworową. Pacjenci hospitalizowani lub po zabiegu chirurgicznym, z ostrą białaczką, nowotworami mieloproliferacyjnymi, planowanym zabiegiem przeszczepu komórek macierzystych, z nawrotem nowotworu w historii lub poddawani wyłącznie hormonoterapii nie stanowią populacji docelowej dokumentu.</i></p> <p>6. Sugeruje się stosowanie doustnych antykoagulantów nie będących antagonistami witaminy K (NOAC, w wytycznych ograniczono się do apiksabanu i rywaroksabanu) jako pierwotną profilaktykę przeciwzakrzepową u pacjentów ambulatoryjnych z rozpoznaniem nowotworu, rozpoczynających chemioterapię, z oceną ≥ 2 w skali Khorana, u których nie zachodzi interakcja lek-lek oraz u których nie występuje wysokie ryzyko krwawienia (np. pacjenci z nowotworami przewodu pokarmowego). Ostateczna decyzja o wyborze profilaktyki przeciwzakrzepowej powinna uwzględniać zarówno ryzyko wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (VTE) oraz ryzyko krwawienia, a także preferencje pacjenta.</p> <p>7. Sugeruje się stosowanie terapii przeciwzakrzepowej do 6 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii. Rekomenduje się również monitorowanie liczby płytek krwi oraz ryzyka krwawienia w trakcie terapii przeciwzakrzepowej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>8. U pacjentów wysokiego ryzyka z planowaną profilaktyką przeciwzakrzepową oraz obawami do bezpieczeństwa stosowania NOAC (np. co do ryzyka krwawień w przewodzie pokarmowym lub u których występuje interakcja lek-lek) sugeruje się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych.</p> <p><i>Siła dowodów: patrz ISTH 2020_aPS</i> <i>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
<p>ISTH 2020_AF+C (Świat)</p>	<p>Wytyczne dotyczące stosowania terapii przeciwzakrzepowej u pacjentów onkologicznych z niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawanych chemioterapii</p> <p>W związku z ograniczoną liczbą danych dotyczących stosowania terapii przeciwzakrzepowej u pacjentów onkologicznych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), przy ocenie oraz doborze leczenia należy uwzględnić szerszy kontekst, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> – efektywność (prewencja udarów); – bezpieczeństwo (krwawienia); – interakcje lek-lek (leki stosowane w terapii przeciwnowotworowej i wspomagające); – preferencje pacjenta związane z jakością życia. <ol style="list-style-type: none"> 1. Rekomenduje się zindywidualizowane schematy profilaktyki przeciwzakrzepowej uwzględniającej ww. czynniki. 2. U pacjentów onkologicznych z NVAF stosujących profilaktykę przeciwzakrzepową przed rozpoczęciem chemioterapii rekomenduje się stosowanie tego samego schematu profilaktycznego o ile nie występują istotne kliniczne interakcje lek-lek. <ol style="list-style-type: none"> a. U pacjentów w trakcie chemioterapii z istotnymi klinicznymi interakcjami z VKA sugeruje się stosowanie NOAC, o ile nie występują inne interakcje lek-lek, lub ściśle monitorowanie pacjentów stosujących VKA (utrzymanie docelowego INR 2-3) b. U pacjentów w trakcie chemioterapii nietolerujących doustnej profilaktyki przeciwzakrzepowej (np. występowanie nudności, wymioty) sugeruje się stosowanie pozajelitowych środków przeciwzakrzepowych – heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach terapeutycznych z założeniem jak najszybszego powrotu do środków podawanych doustnie. 3. U pacjentów w trakcie chemioterapii z nowo rozpoznany NVAF z wyłączeniem pacjentów z nowotworem luminalnym przewodu pokarmowego z nienaruszonym rakiem pierwotnym lub u pacjentów z czynnymi nieprawidłowościami błony śluzowej, takimi jak wrzody dwunastnicy, zapalenie żołądka, przelyku lub okrężnicy sugeruje się stosowanie jako terapii przeciwzakrzepowej NOAC zamiast VKA lub LMWH, o ile nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami. <p><i>Siła dowodów: patrz ISTH 2020_aPS</i> <i>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
<p>Terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową</p>	
<p>AHA/ACC 2020 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące stosowania antykoagulantów u pacjentek w ciąży z mechaniczną protezą zastawki serca (aktualizacja wytycznych z 2014 roku)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kobiety ciężarne z mechaniczną protezą zastawki serca powinny otrzymywać w trakcie ciąży terapeutyczne dawki leków przeciwzakrzepowych równoległe z częstym monitorowaniem. (1; B-NR) 2. U ww. kobiet, u których nie można stosować schematu profilaktycznego powinno się zalecać, aby nie zachodziły w ciążę. (1; B-NR) 3. Kobiety z mechaniczną zastawką serca oraz ich lekarze prowadzący, powinni podjąć wspólną decyzję dot. strategii profilaktyki przeciwzakrzepowej. Należy poinformować kobiety, że stosowanie VKA podczas ciąży jest związane z najmniejszym prawdopodobieństwem komplikacji w przypadku matki, jednakże wiąże się z największym ryzykiem poronienia, śmierci płodu lub wad wrodzonych, w szczególności gdy VKA stosowane jest w pierwszym trymestrze a dawka warfaryny przekracza 5 mg/dzień. (1, B-NR) 4. Pacjentki ze sztuczną zastawką serca przyjmujące warfarynę powinny zmienić lek na heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) 2 razy dziennie (z docelowym poziomem czynnika anty-Xa między 0,8 U/mL – 1,2 U/mL po 4-6 godzinach od podania leku) lub na dożylną heparynę niefrakcjonowaną (UFH) na co najmniej tydzień przed planowanym terminem porodu. (1, C-LD) 5. U kobiet w ciąży z mechaniczną zastawką serca stosujących LMWH należy zmienić leczenie na UFH co najmniej 36 godzin przed planowanym terminem porodu. (1, C-LD) 6. Należy zaprzestać u takich pacjentek stosowania UFH co najmniej 6 godzin przed planowanym porodem pochwowym. (1, C-LD) 7. W przypadku rozpoczęcia porodu lub w przypadku konieczności nagłego wykonania porodu, u kobiet stosujących VKA należy wykonać cięcie cesarskie po odwróceniu procesu antykoagulacji. (1, C-LD) 8. U kobiet w ciąży z mechaniczną zastawką serca, które wymagają do utrzymania terapeutycznego poziomu INR stosowania warfaryny w ilości ≤5 mg/dzień kontynuacja leczenia warfaryną przez wszystkie trymestry jest uzasadnione po przedyskutowaniu z pacjentką potencjalnych korzyści i ryzyk związanych z leczeniem. (2a, B-NR) 9. U ww. kobiet, które wymagają stosowania warfaryny w ilości >5 mg/dzień do utrzymania terapeutycznego poziomu INR zasadne jest stosowanie dostosowanej dawki LMWH (z docelowym poziomem czynnika anty-Xa między 0,8 U/mL – 1,2 U/mL po 4-6 godzinach od podania leku) co

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>najmniej 2 razy dziennie w trakcie pierwszego trymestru, następnie stosowanie warfaryny w drugim i trzecim trymestrze ciąży. (2a, B-NR)</p> <p>10.U kobiet wymienionych w pkt. 9, które nie mogą stosować LMWH zasadne jest stosowanie dożylnie UFH w dostosowanej dawce w trakcie pierwszego trymestru (z dwukrotną kontrolą APTT), następnie stosowanie warfaryny do końca ciąży. (2a, B-NR)</p> <p>11.U ciężarnych stabilnych hemodynamicznie z obturacyjną lewostronną zakrzepicą zastawki mechanicznej uzasadnione jest stosowanie leczenia fibrynolitykami w niskich dawkach w powolnej infuzji dożylnej. (2a, B-NR)</p> <p>12.U kobiet w ciąży z mechaniczną zastawką serca, które wymagają stosowania warfaryny w ilości >5 mg/dzień do utrzymania terapeutycznego poziomu INR należy rozważyć stosowanie dostosowanej dawki LMWH (z docelowym poziomem czynnika anty-Xa między 0,8 U/mL – 1,2 U/mL po 4-6 godzinach od podania leku) co najmniej 2 razy dziennie przez wszystkie 3 trymestry ciąży. (2b, B-NR)</p> <p>13.U kobiet w ciąży z mechaniczną zastawką serca, które wymagają do utrzymania terapeutycznego poziomu INR stosowania warfaryny w ilości ≤5 mg/dzień należy rozważyć stosowanie LMWH w dostosowanej dawce co najmniej 2 razy dziennie w trakcie pierwszego trymestru ciąży, następnie stosowanie warfaryny do końca ciąży (2b, B-NR)</p> <p>14.U ciężarnych z mechaniczną protezą zastawki należy rozważyć stosowanie aspiryny w dawce 75-100 mg/dziennie w ramach terapii dodatkowej do profilaktyki przeciwzakrzepowej, o ile wynika to z innych wskazań. (2b, B-NR)</p> <p>15.Nie należy stosować u kobiet w ciąży z mechaniczną zastawką heparyn drobnocząsteczkowych w dawce innej niż dostosowana do ww. poziomów anty-Xa monitorowanych po 4-6 godzinach od podania leku. (3, B-NR)</p> <p>16.Pacjentkom z protezą zastawki serca nie należy podawać profilaktyki przeciwzakrzepowej z zastosowaniem bezpośrednich inhibitorów trombiny (dabigatran).(3, B-R)</p> <p>17.Stosowanie u kobiet w ciąży z mechaniczną zastawką serca doustnych antykoagulantów z grupy anty-Xa nie jest przebadane, w związku z czym nie jest zalecane. (3, C-EO)</p> <p><i>Klasa (siła) zaleceń: 1 – Silnie zalecane, 2a – średnie zalecenie, 2b – słabe zalecenie, 3 – działanie szkodliwe (silne zalecenie)</i></p> <p><i>Poziom/ Jakość dowodów: A – dowody wysokiej jakości (więcej niż jedno RCT lub badanie kontrolowane poparte badaniami rejestrowymi wysokiej jakości), metaanalizy badań wysokich jakości; B-R – dowody średniej jakości, z co najmniej jednego kontrolowanego, randomizowanego badania lub metaanalizy takich badań; B-RN – dowody średniej jakości: z co najmniej jednego, dobrze zaplanowanego i dobrze przeprowadzonego badania nierandomizowanego, obserwacyjnego lub rejestrowego oraz metaanalizy takich badań; C-LD – randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub rejestrowe z ograniczeniami dotyczącymi ich planowania lub przeprowadzenia, metaanalizy takich badań lub badania fizjologiczne/badania mechanizmów u ludzi; C-EO – zgodna opinia ekspertów oparta na doświadczeniu klinicznym</i></p> <p><i>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
	Ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL
<p>ESC/PTK 2019 (Europa)</p>	<p>W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono wytyczne europejskie European Society of Cardiology, których polską wersję opublikowało Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC/PTK 2019). Wytyczne dotyczą rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych.</p> <p>W ramach dokumentu analizowane leki (heparyny drobnocząsteczkowe) nie są obiektem oceny. Wskazuje się, że profilaktykę i leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i migotaniem przedsionków powinno się prowadzić przy zastosowaniu doustnych antykoagulantów nie będących antagonistą witaminy K (NOAC) zamiast VKA. Zaleca się również, w celach profilaktycznych, długoterminowe stosowanie OAC (NOAC lub VKA z odsetkiem czasu utrzymywania się INR w przedziale terapeutycznym >70%) u pacjentów z AF i wynikiem w skali CHA2DS2-VASc ≥2 u mężczyzn i ≥3 u kobiet.</p> <p><i>Klasa zaleceń:</i></p> <p><i>I (dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne),</i></p> <p><i>II (dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne)</i></p> <p><i>IIa (dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu)</i></p> <p><i>IIb (użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie)</i></p> <p><i>III (dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe)</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>A (dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz),</i></p> <p><i>B (dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji),</i></p> <p><i>C (uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów).</i></p> <p><i>Metodyka: na podstawie metodologii ESC.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Źródło finansowania: ESC.
	<p>Khorana score – wytyczne służące do oceny ryzyka wystąpienia zmian zakrzepowych u pacjentów poddawanych chemioterapii, Alok A. Khorana, Nicole M. Kuderer, Eva Culakova, Gary H. Lyman, Charles W. Francis; Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 111 (10): 4902–4907. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327</p> <p>Skróty: aCL – przeciwciała antykardiolipinowe, AF (<i>atrial fibrillation</i>) – migotanie przedsionków, aPS - zespół antyfosfolipidowy, aPL (<i>antiphospholipid antibodies</i>) – przeciwciała antyfosfolipidowe, APTT (<i>activated partial thromboplastin time</i>) - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, aβ2GPI- anty β2 glikoproteina 1, DRVVT (<i>diluted Russell's viper venom time</i>) - test z rozcieńczonym jadem żmii Russela, GAPSS – <i>Global Antiphospholipid Syndrome Score</i>, SLE (<i>systemic lupus erythematosus</i>) – toczeń rumieniowaty układowy, LMWH (<i>low molecular weight heparin</i>)- heparyny drobnocząsteczkowe, VKA (<i>vitamin K antagonist</i>) – antagonisty witaminy K, INR (<i>international normalized ratio</i>) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, ASA (<i>acetylsalicylic acid</i>) – kwas acetylosalicylowy, UFH (<i>unfractionated heparin</i>) – heparyna niefrakcjonowana, NOAC (<i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulant</i>) – doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K, OAC – doustne antykoagulanty, NVAf (<i>non-valvular atrial fibrillation</i>) – niezastawkowe migotanie przedsionków</p>

Podsumowanie

W przypadku wskazania zespół antyfosfolipidowy – profilaktyka i leczenie odnaleziono nowe wytyczne ISTH 2020_aPS oraz wytyczne EULAR 2019 stanowiące aktualizację publikacji z 2017 roku.

W obu wytycznych podkreśla się konieczność stosowania terapii przeciwzakrzepowej, w pierwszej kolejności stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach (75-100 mg/dzień) jako profilaktyka pierwotna. Jako wtórną profilaktykę przeciwzakrzepową wskazuje się antagonistów witaminy K oraz **heparyny** (niefrakcjonowane lub **drobnocząsteczkowe**). Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów nie będących antagonistami witaminy K (NOAC) u pacjentów wysokiego ryzyka – w pierwszej kolejności należy zastosować schematy oparte o VKA natomiast w celu osiągnięcia wyższego INR lub u pacjentów z alergią lub nietolerancją należy zastosować **heparyny** lub dołączyć inną terapię przeciwplytkową. Szczególną grupę pacjentów stanowią kobiety w ciąży, u których występuje duże ryzyko powikłań związanych z występowaniem zdarzeń zakrzepowych (poronienia, wcześniejszy poród, stan (przed)rzucawkowy). Leczenie i profilaktykę związaną z zespołem antyfosfolipidowym należy dobierać indywidualnie, w zależności od charakterystyki pacjenta.

Dla wskazania zespół antyfosfolipidowy – diagnostyka odnaleziono nowe wytyczne ISTH 2020_LAC_aPS stanowiące aktualizację stanowiska ISTH z roku 2009.

Wskazuje się, że diagnostykę antykoagulantu toczniowego (LA), stanowiącego jeden z testów potwierdzających zespół antyfosfolipidowy, należy prowadzić jedynie w populacji z dużym prawdopodobieństwem obciążenia aPS, ponieważ testowanie o charakterze przesiewowym może wiązać się z fałszywymi wynikami. Wyniki diagnostyki w trakcie fazy ostrej, tj. krótko po wystąpieniu zdarzenia zatorowego należy interpretować z ostrożnością, natomiast u pacjentek w ciąży – w kontekście wyników dla przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) i anty-β2 glikoproteiny 1 (aβ2GPI). Status antyfosfolipidowy należy ocenić ponownie po zakończeniu ciąży. Wskazano, że heparyna niefrakcjonowana oraz **enoksaparyna** wpływają na test z rozcieńczonym jadem żmii Russela przy ponadterapeutycznych stężeniach czynnika anty-Xa, jednak nie prowadzą do fałszywie pozytywnego LA w ramach testyponiowej procedury potwierdzającej (*screen-mix-confirm*). **Enoksaparyna powoduje za to fałszywie dodatni wynik bazujący na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w przypadku ponadterapeutycznych stężeń czynnika anty-Xa. Należy w związku z tym pobierać próbki co najmniej po 12 godzinach od ostatniej dawki LMWH i na krótko przed podaniem kolejnej dawki LMWH.**

We wskazaniu zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 r.ż. – profilaktyka i leczenie odnaleziono wytyczne ASH opublikowane w listopadzie 2018 roku.

W ramach wytycznych eksperci wskazują na możliwość stosowania, jako antykoagulantów, heparyny niefrakcjonowanej (UFH), **heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH)**, fondaparynuksu lub antagonistów witaminy K (VKA) w ramach leczenia i profilaktyki przeciwzakrzepowej, między innymi we wskazaniach, które nie są ujęte w ChPL.. Nie uwzględniono stosowania doustnych antykoagulantów nie będących antagonistami witaminy K (NOAC) ze względu na brak wiarygodnych dowodów skuteczności stosowania tego typu antykoagulantów w populacji pediatrycznej. W wytycznych zaakcentowano możliwość stosowania **LMWH** i VKA u pacjentów pediatrycznych z symptomami zakrzepicy żył głębokich (DVT) oraz zatorowości płucnej (PE) u dzieci do 18 r.ż..

W zakresie wskazania choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe odnaleziono nowe wytyczne ASCO 2019 stanowiące aktualizację wytycznych z roku 2015 oraz 2 wytyczne ISTH 2020_ACP oraz ISTH 2020_AF+C odnoszące się odpowiednio do profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów onkologicznych oraz pacjentów onkologicznych z niezastawkowym migotaniem przedsionków przyjmujących chemioterapię.

W ramach wytycznych akcentuje się, że nie należy stosować profilaktyki przeciwzakrzepowej u wszystkich pacjentów onkologicznych, a jedynie u pacjentów hospitalizowanych (o ile nie występują przeciwwskazania) lub

u pacjentów ambulatoryjnym wysokiego ryzyka według skali Khorana. Podobnie nie zaleca się stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w celu poprawy przeżywalności pacjentów onkologicznych, u których nie wystąpiło zdarzenie zakrzepowo-zatorowe (ASCO 2019).

Wśród pierwszych schematów profilaktyki zakrzepowej u pacjentów onkologicznych wymienia się **heparyny drobnocząsteczkowe**, szczególnie u pacjentów stosujących długoterminową profilaktykę antykoagulacyjną lub u których występuje konieczność stosowania profilaktyki podawanej pozajelitowo. U pacjentów wysokiego ryzyka, przyjmowanych w ramach trybu ambulatoryjnego dopuszcza się stosowanie NOAC, o ile nie występują przeciwwskazania w postaci interakcji między lekami lub wysokie ryzyko krwawienia. W przypadku konieczności weryfikacji bezpieczeństwa stosowania NOAC zaleca się stosowanie **LMWH**. Profilaktykę oraz leczenie przeciwzakrzepowe należy dostosować indywidualnie do charakterystyki pacjenta, w szczególności uwzględniając typ nowotworu oraz leczenia przeciwnowotworowego.

W przypadku wskazania terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową odnaleziono nowe wytyczne AHA/ACC z 2020 roku, stanowiące aktualizację wytycznych z roku 2014.

Głównym założeniem przedstawionym w ramach wytycznych jest ustalenie odpowiedniej strategii profilaktyki przeciwzakrzepowej w związku z ryzykiem kontynuacji terapii VKA (np. embriopatia warfarynowa), w szczególności w przypadku konieczności przyjmowania dużych dawek warfaryny (powyżej 5 mg/dzień). Pacjentki w ciąży z mechaniczną zastawką serca, które wymagają utrzymania terapeutycznego poziomu INR poprzez zastosowanie warfaryny w dawce >5 mg/dzień powinny stosować **heparynę drobnocząsteczkową** w pierwszym trymestrze ciąży, natomiast należy również rozważyć stosowanie **LMWH** przez cały okres ciąży do 36 godzin przed planowanym terminem porodu. Dodatkowo nie należy stosować dawek **LMWH** innych niż dostosowana do poziomu docelowego czynnika anty-Xa między 0,8 a 1,2 U/ml po 4-6 godzinach od podania leku.

Dla wskazania ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL odnaleziono wytyczne ESC z 2019 roku, przetłumaczone i zaaprobowane przez PTK (ESC/PTK 2019). Wytyczne dotyczą rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych.

W ramach ww. dokumentu analizowane leki (heparyny drobnocząsteczkowe) nie są przedmiotem oceny. Wskazuje się natomiast, że profilaktykę i leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i migotaniem przedsionków należy prowadzić z zastosowaniem NOAC zamiast VKA. Zaleca się również profilaktyczne stosowanie doustnych antykoagulantów u pacjentów z migotaniem przedsionków i wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASc (skala służąca do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków) ≥ 2 u mężczyzn i ≥ 3 u kobiet.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wybrane wskazania inne niż określone w ChPL

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających dalteparynę sodową, enoksaparynę sodową, nadroparynę wapniową w wybranych wskazaniach, innych niż określone w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 9.07.2021 i 14.07.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 20.11.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.9.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: osoby z następującymi wskazaniami:

- 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 przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu 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.

Interwencja: heparyny drobnocząsteczkowe (*dalteparinum*, *enoxaparinum*, *nadroparinum*)

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (*dalteparinum*, *enoxaparinum*, *nadroparinum*) w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: w pierwszej kolejności włączano najnowsze badania o najwyższym stopniu referencyjności tj. przeglądy systematyczne RCT (z/bez metaanalizy). W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych włączano kolejno badania RCT oraz inne badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną. Wykluczano badania typu opis przypadku lub seria przypadków, nieukończone trwające badania kliniczne, dla których nie były dostępne wyniki oraz badania w fazie przedklinicznej.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Wykluczano postery i abstrakty konferencyjne oraz odnalezione rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

W celu odnalezienia dowodów wysokiej referencyjności w ramach strategii wyszukiwania zastosowano filtry maksymalizujące czułość i precyzję wyszukiwania badań RCT w bazie MEDLINE oraz w bazie Embase zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2* (Cochrane Handbook ver. 6.2).

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania oraz schemat PRISMA przedstawiono w załączniku nr 5.2 i 5.3 do niniejszego opracowania.

W wyniku wyszukiwania we wszystkich bazach danych odnaleziono **1339** publikacji, natomiast do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano **112** publikacji.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano **64** przeglądy systematyczne, w tym **57** z metaanalizą. W związku z tak dużą liczbą dowodów naukowych przyjęto, aby do oceny poszczególnych wskazań w pierwszej kolejności włączyć dowody naukowe o najwyższym dostępnym poziomie referencyjności, następnie najnowszą dostępną

publikację. Wytypowane badania, w podziale na analizowane wskazania, przedstawiono w rozdziałach 3.1.2 oraz 3.1.3.

3.1.2. Opis i wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono przeglądy systematyczne z metaanalizą dla wskazań:

- zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- 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.

Dla wskazania:

- 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.

nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, wobec powyższego włączono najnowsze badanie RCT, które zostało opisane w rozdziale 3.1.3.

Dla pozostałych wskazań, tj.:

- zespół antyfosfolipidowy diagnostyka;
- niedobór białka C lub niedobór białka S diagnostyka;
- terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu 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.

nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dla poszczególnych wskazań.

3.1.2.1. Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

Poniżej przedstawiono założenia oraz wyniki przeglądu systematycznego Shi 2021 włączonego do raportu. W publikacji zaprezentowano wyniki metaanalizy, w której porównano wpływ stosowania schematu aspiryna+LMWH względem samej aspiryny na współczynnik urodzeń żywych u kobiet w ciąży z rozpoznanym zespołem antyfosfolipidowym oraz korelację wyników z poziomem D-dimerów.

Tabela 2. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do oceny.

Badanie	Metodologia przeglądu
Shi 2021	<p><u>Cel przeglądu</u> Ocena wpływu stosowania aspiryny z heparynami drobnocząsteczkowymi (LMWH) na współczynnik urodzeń żywych w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego (aPS) oraz korelacja wpływu z poziomem D-dimerów.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (RCT); – badania, w których wszystkie ciężarne miały klinicznie stwierdzony zespół antyfosfolipidowy; – grupa eksperymentalna leczona z zastosowaniem schematu aspiryna + LMWH oraz grupa kontrolna – aspiryna; – wynik w postaci współczynnika urodzeń żywych. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - typ publikacji: abstrakt konferencyjny, recenzja, studium przypadku, komentarz; - badania na liniach komórkowych lub na zwierzętach. <p><u>Źródła danych</u></p> <p>Przeszukano bazy danych: WanFang Data, CBM, VIP, CNKI, Cochrane Library, PubMed, EMBASE, OVID, and Web of Science z datą odcięcia: sierpień 2020 r., ograniczając się do publikacji w języku angielskim i chińskim.</p> <p><u>Synteza danych</u></p> <p>W metaanalizie przedstawiono wyniki ryzyka względnego (RR) wraz z 95% przedziałem ufności (95%CI). Zastosowano model z efektami stałymi (<i>fixed-effects model</i>) dla porównania wpływu schematu leczenia na współczynnik żywych urodzeń oraz model z efektami zmiennymi (<i>random-effects model</i>) w przypadku oceny wpływu poziomu D-dimerów na współczynnik urodzeń żywych.</p>
--	---

Wyniki przeglądu Shi 2021

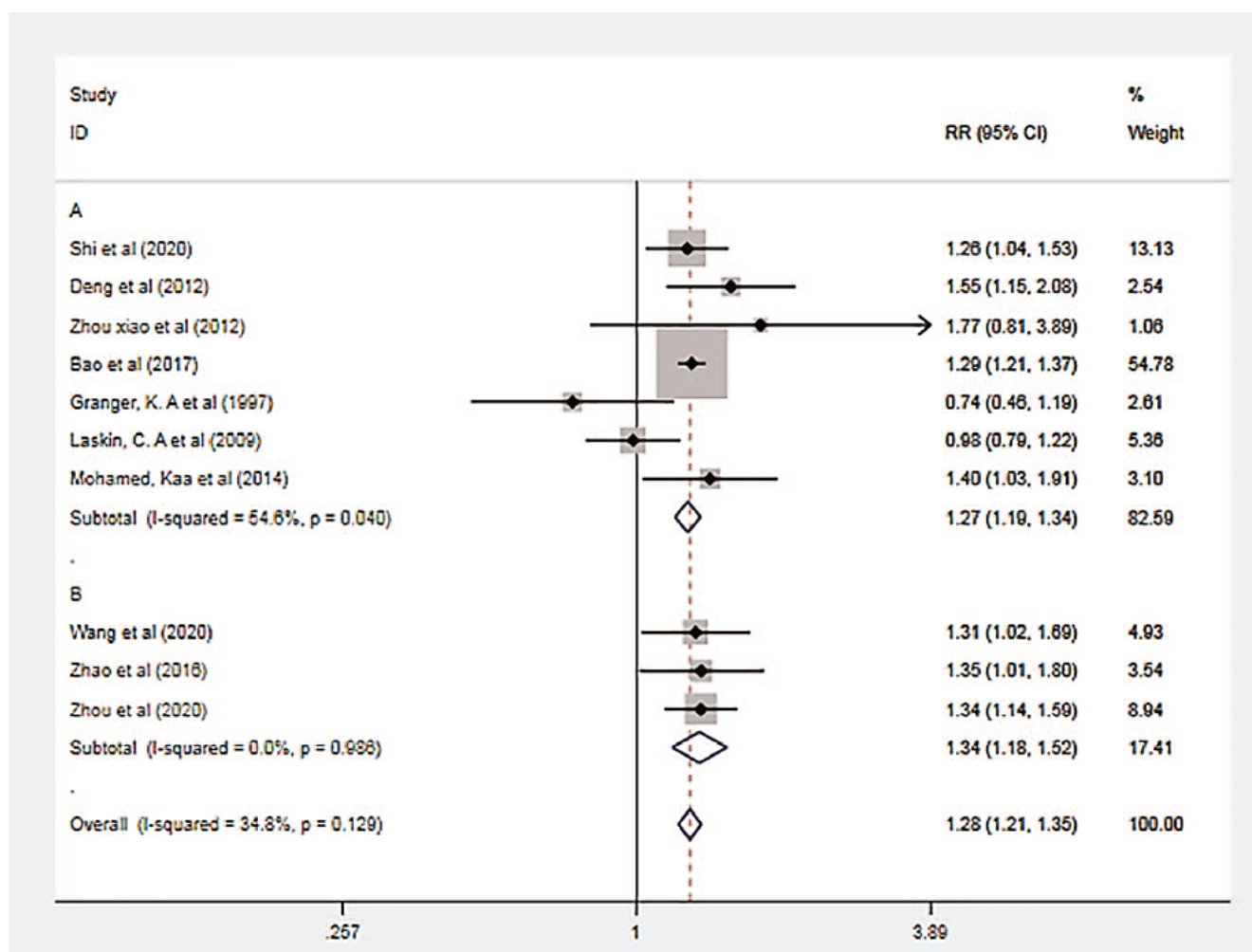
Do analizy włączono 11 badań RCT (n=2101 pacjentek) przeprowadzonych w latach 1997-2020 w 4 krajach (Chiny, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Egipt), w których stosowano 2 schematy dawkowania LMWH (4100 U i 5000 U dziennie, nie wskazano rodzaju stosowanej heparyny drobnocząsteczkowej). W siedmiu badaniach schemat leczenia stosowano od momentu randomizacji do 37 tygodnia lub do terminacji ciąży (terapia *long-term*), natomiast w trzech schemat stosowano przez 30 dni od momentu randomizacji oraz 10 dni od dnia porodu (terapia *short-term*). We wszystkich włączonych badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił współczynnik żywych urodzeń natomiast poziom D-dimerów został oceniony w dwóch włączonych RCT (Bao 2017 i Shi 2020). Ocenę ryzyka systematycznego w skali ROB oraz Jadad przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Ocena ryzyka systematycznego badań włączonych do przeglądu z zastosowaniem narzędzia Cochrane Risk of Bias i w skali Jadad (Shi 2021)

Badanie	Cochrane Risk of Bias							Skala Jadad
	Randomiczacja	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie uczestników i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Brakujące dane dla punktu końcowego	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów	
Bao 2017	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	5
Deng 2020	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	5
Granger 1997	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	5
Jiang 2016	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	5
Laskin 2009	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	5
Mohamed&Saad 2014	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	5
Shi 2020	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	6
Wang 2020	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	5
Zhao 2016	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	5
Zhou 2012	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	5
Zhou 2020	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	5

Ocena wpływu schematu leczenia

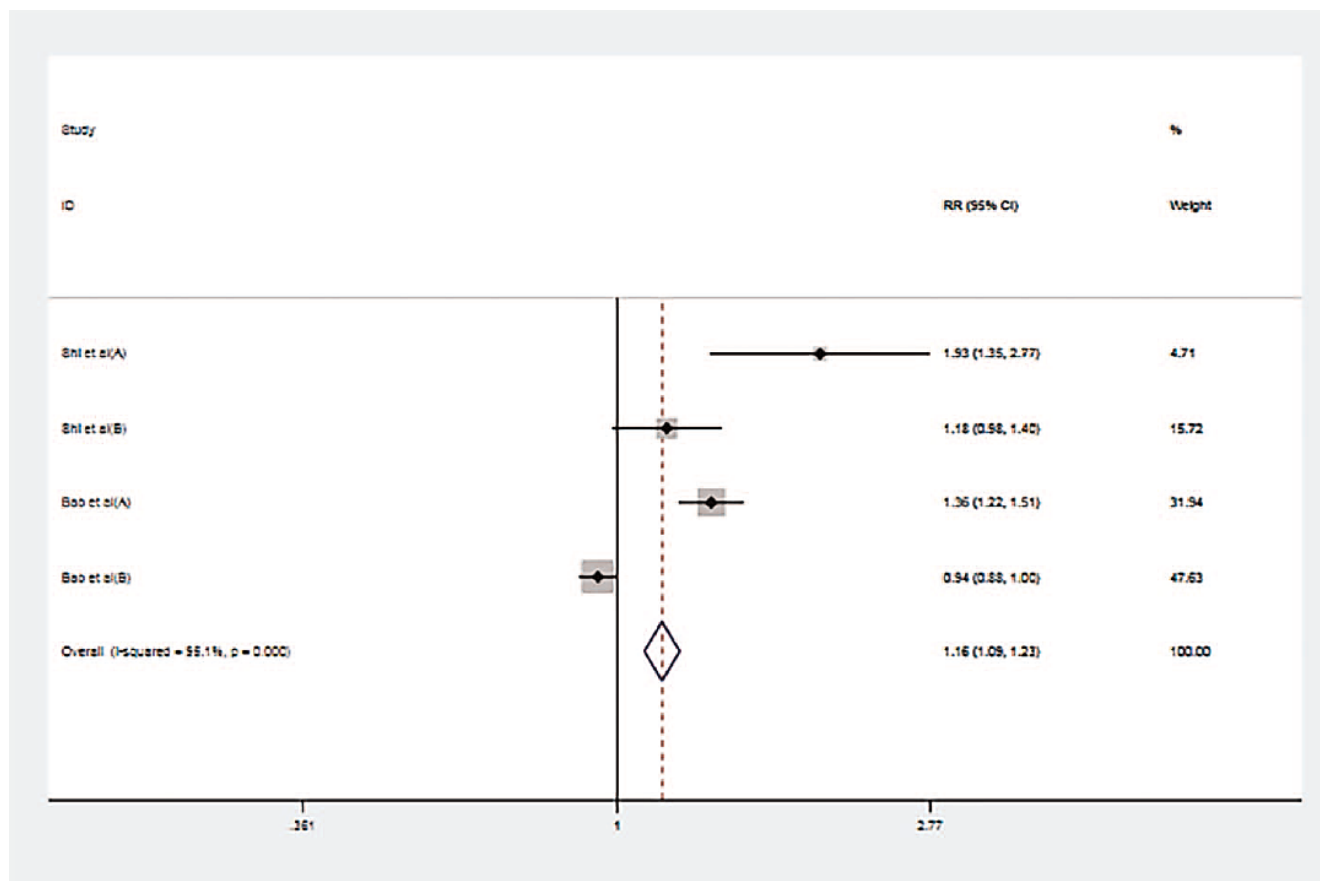
Stwierdzono, że stosowanie aspiryny w połączeniu z heparynami drobnocząsteczkowymi u ciężarnych ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym wpływa istotnie statystycznie na współczynnik urodzeń żywych w porównaniu z samą aspiryną (RR = 1,29; 95%CI: 1,22; 1,35, p<0.001, I² = 34,1%). W ramach analizy podgrup stwierdzono, że schemat aspiryna+LMWH wpływał pozytywnie na współczynnik urodzeń żywych niezależnie od czasu trwania terapii (RR = 1,27; 95%CI: 1,19; 1,34; I² = 54,6% oraz RR = 1,34; 95%CI: 1,18; 1,52; I² = 0% odpowiednio dla terapii długoterminowej oraz terapii krótkookresowej). Wyniki analizy przedstawiono na rysunku 1.



Rysunek 1. Analiza podgrup dla współczynnika urodzeń żywych, w której porównano schemat aspiryna+LMWH vs aspiryna u kobiet w ciąży ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym. Podgrupa A – leczenie *long-term*, podgrupa B – leczenie *short-term* (Shi 2021).

Ocena wpływu poziomu D-dimerów

Zgodnie z przyjętą definicją określoną dla zatorowości płucnej, oznaczony poziom D-dimerów powyżej wartości 0,50 mg/L jednostek ekwiwalentu fibrynogenowego stanowi o pozytywnym, natomiast poniżej 0,50 mg/L o negatywnym wyniku testu diagnostycznego w kierunku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Wyniki przedstawione w analizie wskazują, że współczynnik urodzeń żywych u pacjentek z poziomem D-dimerów niższym niż 0,50 mg/L był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą zdiagnozowaną pozytywnie (RR = 1,16; 95%CI: 1,09-1,23, p<0.001, I²=95,1%). Stwierdzono wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami. Wyniki przedstawiono na rysunku 2.



Rysunek 2. Wpływ poziomu D-dimerów, poniżej vs powyżej 0,50 mg/L, na współczynnik urodzeń żywych, w podziale na stosowane schematy leczenia: A – aspiryna+LMWH, B – aspiryna. W grupach stosujących schemat aspiryna+LMWH, u których wynik D-dimerów był negatywny, współczynnik urodzeń żywych był istotnie statystycznie wyższy (Shi 2021)

Podsumowanie autorów

Stosowanie schematu aspiryna+LMWH w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego, zarówno w ramach terapii krótkookresowej jak i długoterminowej, może pozytywnie wpływać na współczynnik urodzeń żywych u kobiet ciężarnych stosujących ww. terapię, w porównaniu z samą aspiryną. Badanie poziomu D-dimerów u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym w trakcie ciąży może pozwolić na określenie komplikacji okołoporodowych, jednakże konieczne jest przeprowadzenie pogłębionych analiz, które pozwolą określić rolę D-dimerów w zapobieganiu zakrzepów i ocenie ryzyka w trakcie ciąży.

3.1.2.2. Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka i leczenie

Poniżej przedstawiono założenia i wyniki opracowania Pelland-Marcotte 2020, dotyczące zapobiegania zakrzepicy związanej z centralnym dostępem dożylnym (kaniula centralna) u dzieci poniżej 18 r.ż.

Tabela 4. Charakterystyka przeglądu systematycznego Pelland-Marcotte 2020

Badanie	Metodologia przeglądu
Pelland-Marcotte 2020	<p><u>Cel analizy</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) w zapobieganiu zakrzepicy związanej z centralnym dostępem dożylnym (CVC).</p> <p><u>Typ badań</u> Do oceny włączono badania RCT i quasi-randomizowane, w których oceniano stosowanie LMWH u dzieci z centralnym dostępem żylnym.</p> <p><u>Populacja</u> Dzieci w wieku od jednego miesiąca do 18 roku życia, u których wymagane było stosowanie CVC podczas procesu terapeutycznego - zarówno w trakcie pobytu w szpitalu, jak i po opuszczeniu szpitala. CVC zdefiniowano jako nietunelizowany cewnik jedno- lub wielokanałowy (umieszczony poprzez wkłucie centralne lub obwodowe), cewnik tunelizowany lub port naczyniowy zabezpieczony lub nie heparyną lub środkiem przeciwdrobnoustrojowym.</p>

	<p>Interwencja Badania porównujące LMWH i heparynę niefrakcjonowaną (UHF) w małych dawkach.</p> <p>Punkty końcowe (PK) Pierwszorzędowy PK</p> <ul style="list-style-type: none"> - częstotliwość występowania zakrzepicy związanej z dożylnym dostępem centralnym (liczba zdarzeń zakrzepowych na 1000 cewnikodni), potwierdzone w badaniu USG Dopplera lub wenografii, z lub bez wystąpienia objawów; - częstość poważnych (śmiertelne, klinicznie jawne krwotoki, podczas których poziom hemoglobiny obniżył się o co najmniej 20g/L w okresie 24 godzin, krwawienia zaostrzewnowe, płucne, wewnątrzmoźgowe lub inne dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, krwawienia wymagające interwencji chirurgicznej w warunkach operacyjnych) i pomniejszych (jawnych lub ocenionych makroskopowo, nie spełniających ww. definicji) krwawień. <p>Drugorzędowe PK</p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania zatorów w CVC; - liczbę dni z drożnością CVC; - liczbę infekcji związanych z cewnikowaniem; - inne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem LMWH (reakcje alergiczne, nietypowy koagulogram, trombocytopenia lub osteoporoza); - śmiertelność podczas trwania terapii; - inne zgłoszone zdarzenia niepożądane (nieokreślne). <p>Źródła danych Wyszukiwanie przeprowadzono w niżej wymienionych źródłach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bazy danych: MEDLINE (via Ovid), Embase (via Ovid), AMED (Ovid), CINAHL Ebsco, bazy danych Cochrane (CSR-Web oraz CENTRAL). z ograniczeniem do okresu od 1 stycznia 2017 r. do 7 maja 2019 r.; - rejestry badań klinicznych WHO (ICTRP) oraz NIH (ClinicalTrials.gov) do 7 maja 2019 r. <p>Heterogeniczność i miary efektów Wyniki przedstawiono w postaci ryzyka relatywnego (RR) dla zmiennych dychotomicznych oraz w postaci średniej różnicy (MD) dla zmiennych ciągłych, wraz z 95% przedziałami ufności (95%CI). Heterogeniczność określono na podstawie statystyki I² (przyjęto, że wartości >50% informują o istotnej heterogeniczności badań) oraz statystyki Chi-kwadrat (założono próg istotności p <0,10)</p>
--	--

Wyniki przeglądu

Ocena włączonych badań

Do przeglądu włączono 2 badania RCT (n=1135 pacjentów) ocenione w skali Risk of bias (ROB) zgodnie z tabelką poniżej.

Tabela 5. Ocena ryzyka systematycznego badań włączonych do przeglądu z zastosowaniem narzędzia Cochrane Risk of Bias (Pelland-Marcotte 2020)

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie uczestników i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Brakujące dane dla punktu końcowego	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędu
Greiner 2018							
Massicotte 2003							

Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko nieokreślone, kolor czerwony – ryzyko wysokie
W badaniu Greiner 2018 inne źródło błędu stanowiła możliwość odmowy leczenia przeciwzakrzepowego, szczególnie miało to wpływ na populację poniżej 6 r.ż., co mogło mieć wpływ na niedoszacowanie skuteczności i ryzyka wystąpienia krwawień. Dodatkowo, w protokole tego badania uwzględniono możliwość uczestnictwa pacjentów bez CVC, co ma niejasny wpływ na wyniki.

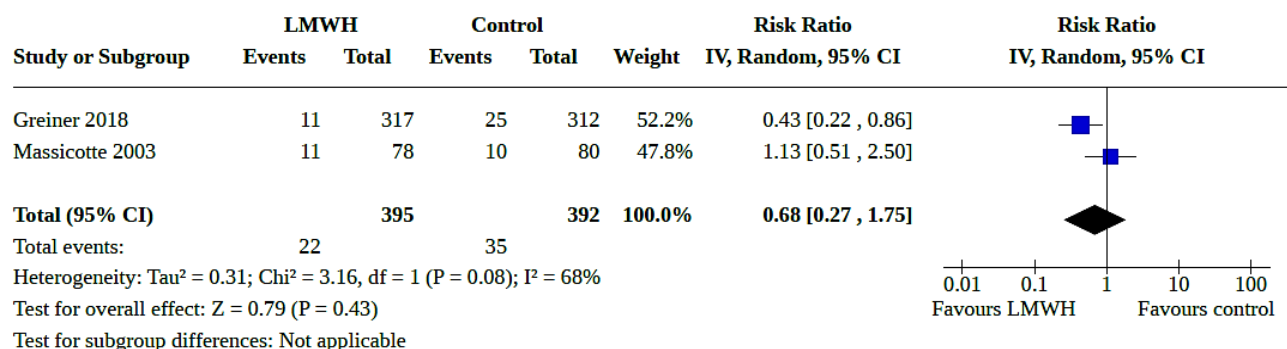
Włączone do przeglądu badania charakteryzowały się wysoką heterogenicznością. Wśród czynników potencjalnie mających wpływ na duże zróżnicowanie wskazano: typ choroby, w związku z którą konieczne było zastosowanie CVC (zróżnicowane vs ostra białaczka limfoblastyczna), różnice w zastosowanej LMWH (rewiparyna vs enoksaparyna) oraz różnice w ocenie wyników (wenografia przy zakończeniu badania vs badanie radiologiczne podczas oceny klinicznej).

Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności profilaktyki z zastosowaniem LMWH w zakresie redukcji występowania zdarzeń zakrzepowych u pacjentów z CVC w porównaniu ze stosowaniem UHF w niskich dawkach (RR = 0,68, 95%CI: 0,27; 1,75). Zaobserwowano istotną heterogeniczność dla tego PK (I² = 68%), Indywidualne badania wykazały rozbieżne wyniki:

- w Massicotte 2003 wykazano brak istotnej statystycznie różnicy między ramieniem LMWH (rewiparyna) a UHF w zakresie zapobiegania zakrzepicy związanej z CVC (RR = 1,13; 95%CI: 0,51; 2,50).
- w Greiner 2018 wykazano istotną statystycznie różnicę między ramieniem LMWH (enoksaparyna) a ramieniem UHF (RR = 0,43; 95%CI: 0,22; 0,88).

Wyniki dla tego PK przedstawiono na rysunku 3.



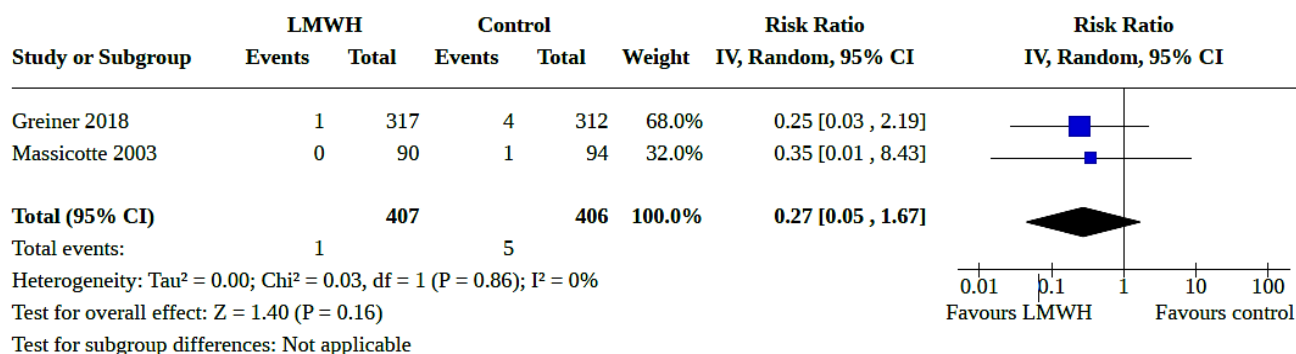
Rysunek 3. Wyniki porównania LMWH i UFH w niskich dawkach dla głównego PK - zakrzepica związana z centralnym dostępem naczyniowym (Pelland-Marcotte 2020).

Poważne i pomniejsze krwawienia

W przypadku poważnych krwawień zaobserwowano 6 takich zdarzeń wśród 813 pacjentów, z czego 1 w grupie LMWH, 5 w ramieniu kontrolnym (RR = 0,27; 95%CI: 0,05; 1,67). Nie stwierdzono heterogeniczności dla tego PK. Wynik syntezy ilościowej dla tego PK przedstawiono na rysunku 4.

W przypadku pomniejszych krwawień stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w badaniu Massicotte 2003 (RR = 1,20; 95%CI: 0,91; 1,58). W badaniu Greiner 2018 nie raportowano tego typu zdarzeń, w związku z tym nie przeprowadzono syntezy ilościowej dla tego PK.

Dla pozostałych PK nie przedstawiono wyników ze względu na niską jakość dowodów oraz brak precyzyjnych danych.



Rysunek 4. Wyniki porównania LMWH i UFH w niskich dawkach dla głównego PK - poważne krwawienia (Pelland-Marcotte 2020)

3.1.2.3. Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

Poniżej przedstawiono założenia i wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Rutjes 2020, w którym na podstawie randomizowanych i quasi-randomizowanych badań porównano stosowanie różnych leków wykorzystywanych w profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów onkologicznych przyjmowanych w warunkach ambulatoryjnych.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądu systematycznego Rutjes 2020

Badanie	Metodologia przeglądu
Rutjes 2020	<p><u>Cel analizy</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania profilaktyki pierwotnej zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (VTE) u pacjentów onkologicznych, przyjmowanych w trybie ambulatoryjnym.</p> <p><u>Typ badań</u> Do przeglądu uwzględniono badania RCT oraz badania quasi-randomizowane. Ryzyko systematyczne włączonych badań oceniono z zastosowaniem narzędzia Risk of Bias z uwzględnieniem wyników dla typu randomizacji, ukrycia kodu alokacji, zaślepienia (łącznie), raportowania niepełnych wyników oraz selektywnego raportowania oraz skali GRADE.</p> <p><u>Populacja</u> Włączano badania, w których pacjenci przyjmowali chemioterapię w trybie ambulatoryjnym w momencie randomizacji. Wykluczono badania, w których pacjenci otrzymywali antykoagulanty z powodu VKE lub innego wskazania, jeśli nie</p>

	<p>było możliwości wyodrębnienia oddzielnych wyników dla pacjentów otrzymujących antykoagulanty. Wykluczono również badania oceniające profilaktykę zakrzepicy u pacjentów z centralnym dostępem naczyniowym.</p> <p><u>Typ interwencji</u></p> <p>Wszelkie środki przeciwzakrzepowe, stosowane zarówno doustnie jak i pozajelitowo (UFH, LMWH, ultra-LMWH, fondaparynuks, bezpośrednie inhibitory trombiny lub czynnika Xa oraz VKA) lub interwencje mechaniczne (pneumatyczna kompresja naczyń lub bielizna uciskowa) lub obie metody stosowane w profilaktyce zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów onkologicznych przyjmujących chemioterapię w trybie ambulatoryjnym.</p> <p><u>Punkty końcowe (PK)</u></p> <p>Do analizy włączono wszelkie wyniki o charakterze binarnym oraz jakość życia mierzoną jako zmienna ciągła.</p> <p><i>Pierwszorzędowe PK:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - objawowe VTE, tj. potwierdzone w badaniu USG Dopplera lub wenografia w przypadku zakrzepicy żył głębokich (DVT) oraz spiralna tomografia komputerowa, scyntygrafia wentylacyjna/perfuzyjna płuc lub angiografia płuc w przypadku zatorowości płucnej (PE), - poważne krwawienia, definiowane jako krwawienie jawne związane z dużą utratą hemoglobiny (2 g/dL lub więcej), lub związane z koniecznością podania co najmniej 2 jednostek krwinek czerwonych lub krwi pełnej; krwawienie w strefie krytycznej (wewnątrzczaszkowe, śródokręniowe, wewnątrzgałkowe, do osierdza, śródstawowe, domięśniowe z zespołem ciasnoty przedziałów powięziowych lub zaostrzewnowe) oraz krwawienie prowadzące do zgonu. <p><i>Drugorzędowe PK:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - objawowa PE, - objawowa DVT, - jakiegokolwiek VTE (objawowe lub zdiagnozowane przypadkowo), - śmiertelność całkowita o rocznym horyzoncie oceny, - kliniczne istotne krwawienia, tj. krwawienia niespełniające definicji poważnego, natomiast powodujące konieczność podjęcia interwencji medycznej, np. kontaktu z lekarzem lub przerwanie stosowania leku lub dyskomfort lub niemożliwość prowadzenia czynności życia codziennego, - incydentalne VTE (rozumiane jako zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wykryte przypadkowo, podczas rutynowych badań obrazowych (niezwiązanych z profilaktyką lub leczeniem przeciwzakrzepowym – przyp. analityków), - pomniejsze krwawienia (niespełniające założeń krwawienia klinicznie istotnego), - tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, - zakrzepica żył powierzchownych, - jakość życia, - wszelkie zdarzenia niepożądane, definiowane jako zdarzenia wymagające hospitalizacji lub jej przedłużenia, uporczywa lub znaczna niepełnosprawność, wady wrodzone lub defekty u potomstwa, zdarzenia zagrażające życiu lub śmierć. W przypadku LMWH oceniano również małopłytkowość poheparynową oraz występowanie osteoporozy. <p>Pogrubioną czcionką zaznaczono główne punkty oceny w ramach metaanalizy.</p> <p><u>Źródła danych</u></p> <p>Przeszukano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bazy danych Cochrane (CSR-Web oraz CENTRAL) z datą odcięcia 3.08.2020 r., - bazy MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), AMED (Ovid) i CINAHL EBSCO z ograniczeniem wyszukiwania do okresu 1.01.2017-3.08.2020 r. - rejestry badań klinicznych WHO (ICTRP) oraz NIH (ClinicalTrials.gov), - oraz publikacje referencyjne na podstawie zidentyfikowanych źródeł i publikacje konferencyjne z ASCO (2009-2018) i ISTH (2003-2019) <p><u>Synteza danych</u></p> <p>Przedstawiono rezultaty w postaci relatywnego ryzyka (RR) wraz z 95% przedziałami ufności (95%CI). Do przeprowadzenia metaanalizy zastosowano model z efektami losowymi (metoda odwróconej wariancji [IV]). Przedstawiono również liczbę pacjentów których należy poddać leczeniu aby wystąpił efekt pozytywny (NNTB) lub negatywny (NNTH), gdy oszacowania były istotne statystycznie.</p> <p>Heterogeniczność oceniono wizualnie poprzez porównanie przedziałów ufności poszczególnych badań, a także na podstawie statystyki I², wartości p dla testu Chi² i oceny wariancji Tau².</p>
--	---

Wyniki przeglądu systematycznego Rutjes 2020

Do analizy włączono 32 badania RCT (n=15,678), z czego:

- w 21 publikacjach oceniono LMWH, w tym:
 - w 18 badaniach porównano LMWH z placebo lub brakiem profilaktyki zakrzepowo-zatorowej:
 - nadroparyna (3): Agnelli 2009, Klerk 2005, van Doormaal 2011;
 - enoksaparyna (3): Ek 2018, Pelzer 2015, Zwicker 2013;
 - dalteparyna (9): Altinbas 2004, Elit 2012, Kakkar 2004, Khorana 2017, Macbeth 2016, Maraveyas 2012, Perry 2010, Sideras 2006, Vadhan-Raj 2013;
 - inne (3): Haas 2012 (certoparyna), Lecumberri 2013 (bemiparyna), Meyer 2018 (tinzaparyna).
 - w 3 badaniach porównano LMWH (enoksaparyna) z innym aktywnym komparatorem: Greiner 2019, Larocca 2012, Palumbo 2011.

- w 4 badaniach oceniono stosowanie inhibitorów czynnika Xa (NOAC - rywaroksaban lub apiksaban): Carrier 2019, Khorana 2019, Levine 2012, Campos-Cabrera 2018;
- w 4 opracowaniach przedstawiono wyniki dla VKA (warfaryna): Chahinian 1989, Levine 1994, Maurer 1997, Zacharski 1981;
- w 1 badaniu oceniono stosowanie UFH: Lebeau 1994;
- w 1 badaniu oceniono stosowanie antytrombiny: Mitchell 2003;
- w 1 badaniu oceniono stosowanie ultra-LMWH (semuloparyna): Agnelli 2012.

Poniżej przedstawiono wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego dla badań przedstawionych w publikacji Rutjes 2020.

Tabela 7. Ocena ryzyka systematycznego badań włączonych do przeglądu systematycznego przy zastosowaniu narzędzia Cochrane Risk of Bias (Rutjes 2020)

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie (łącznie)	Brakujące dane dla punktu końcowego	Selektywne raportowanie
Agnelli 2009					
Agnelli 2012					
Altinbas 2004					
Campos-Cabrera 2018					
Carrier 2019					
Chahinian 1989					
Ek 2018					
Elit 2012					
Greiner 2019					
Haas 2012					
Kakkar 2004					
Khorana 2017					
Khorana 2019					
Klerk 2005					
Larocca 2012					
Lebeau 1994					
Lecumberri 2013					
Levine 1994					
Levine 2012					
Macbeth 2016					
Maraveyas 2012					
Maurer 1997					
Meyer 2018					
Mitchell 2003					
Palumbo 2011					
Pelzer 2015					
Perry 2010					
Sideras 2006					
Vadhan-Raj 2013					
van Doormaal 2011					
Zacharski 1981					
Zwicker 2013					
Skumulowana ocena ryzyka badań	Niskie: 75% Wysokie: 0% Nieokreślone: 25%	Niskie: 71,9% Wysokie: 0% Nieokreślone: 28,1%	Niskie: 31,3% Wysokie: 56,2% Nieokreślone: 12,5%	Niskie: 43,8% Wysokie: 46,9% Nieokreślone: 9,4%	Niskie: 71,9% Wysokie: 12,5% Nieokreślone: 15,6%
Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko nieokreślone, kolor czerwony – ryzyko wysokie					

Porównanie NOAC vs placebo

Pierwszorzędowe PK

Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia objawowego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (VTE) może być niższe w grupie pacjentów stosujących doustne antykoagulanty nie będące antagonistami witaminy K (NOAC) w porównaniu z placebo (RR= 0,43; 95%CI: 0,18; 1,06; n = 1526; 3 badania, wysoka heterogeniczność - Tau² = 0,35). Równocześnie zaobserwowano, iż stosowanie inhibitorów czynnika Xa może wiązać się z wyższym

ryzykiem występowania krwawień (RR= 1,74; 95%CI: 0,82; 3,68; n= 1494; 3 badania, brak heterogeniczności – Tau² = 0,00).

Drugorzędowe PK

Wyniki analizy wskazują, że inhibitory czynnika Xa mogą redukować występowanie objawowej zakrzepicy żył głębokich (DVT) oraz zatorowości płucnej (PE) w porównaniu z placebo, jednakże wyniki cechują się wysoką heterogenicznością - ryzyko względne w przypadku DVT wyniosło 0,38 (95%CI: 0,10; 1,47; n= 1526; 3 badania; Tau² = 0,65), natomiast w przypadku PE ryzyko względne wyniosło 0,51 (95%CI: 0,21; 1,22; n= 1526; 3 badania; Tau² = 0,30).

Stwierdzono, że stosowanie NOAC zmniejszyło o około połowę ryzyko wystąpienia wszelkich zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR= 0,55; 95%CI: 0,34; 0,90; n= 1404; 2 badania); współczynnik NNTB wyniósł 24 (95%CI: 16; 106). Zaobserwowano również podobne zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentalnych VTE (RR= 0,50; 95%CI: 0,25; 0,98; n= 1404; 2 badania).

W przypadku krwawień w grupie interwencji zaobserwowano duże prawdopodobieństwo dodatniego wpływu na wystąpienie klinicznie istotnych krwawień (RR= 1,61; 95%CI: 0,82; 3,15; n=931; 2 badania), stwierdzono prawdopodobieństwo redukcji ryzyka w zakresie zatorowości tętniczej (RR= 0,57; 95%CI: 0,17; 1,94) oraz małoistotny wpływ na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (RR= 0,96, 95%CI: 0,82; 1,13).

Porównanie LMWH vs placebo lub brak profilaktyki przeciwzakrzepowej

Pierwszorzędowe PK

W oparciu o 11 badań RCT wysokiej jakości stwierdzono, że stosowanie LMWH zmniejsza ryzyko występowania objawowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do braku terapii profilaktycznej (RR= 0,62; 95%CI: 0,46; 0,83; n=3931; brak heterogeniczności – Tau² = 0,00). Współczynnik NNTB wyniósł 37 (95%CI: 26; 83). Nie wykazano istotnych różnic w zakresie typu stosowanej heparyny drobnocząsteczkowej, dawki, czasu trwania profilaktyki, typu lub zaawansowania nowotworu, a także innych analizowanych grup. Na rysunku 5 przedstawiono wyniki metaanalizy w podziale na zastosowany typ heparyny drobnocząsteczkowej.

W porównaniu z brakiem profilaktyki przeciwzakrzepowej, stosowanie LMWH wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia krwawień (RR = 1,63; 95%CI: 1,12; 2,35; n= 7282; 15 badań; brak heterogeniczności – Tau² = 0,00). Współczynnik NNTB wyniósł 144 (95%CI: 67; 758). W ramach analizy nie wykazano istotnych różnic w zakresie typu stosowanej heparyny drobnocząsteczkowej, dawki, czasu trwania profilaktyki, wieku, typu lub zaawansowania nowotworu, zastosowanej definicji poważnego krwawienia lub innych charakterystyk. Wyniki dla tego PK przedstawiono na rysunku 6.

Drugorzędowe PK

W ramach badania stwierdzono, że stosowanie LMWH może obniżyć ryzyko występowania zatorowości płucnej (RR= 0,60; 95%CI: 0,42; 0,88; n= 5324; 8 badań, brak heterogeniczności – Tau² = 0,00). Współczynnik NNTB wyniósł 138 (95%CI: 95; 458). Równocześnie LMWH może zmniejszać ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej ze skutkiem śmiertelnym, jednak ze względu na raportowanie wyników interpretację oszacowanych wyników należy prowadzić z dużą ostrożnością (RR= 0,37; 95%CI: 0,11; 1,21; n= 4286; 7 badań, brak heterogeniczności – Tau² = 0,00).

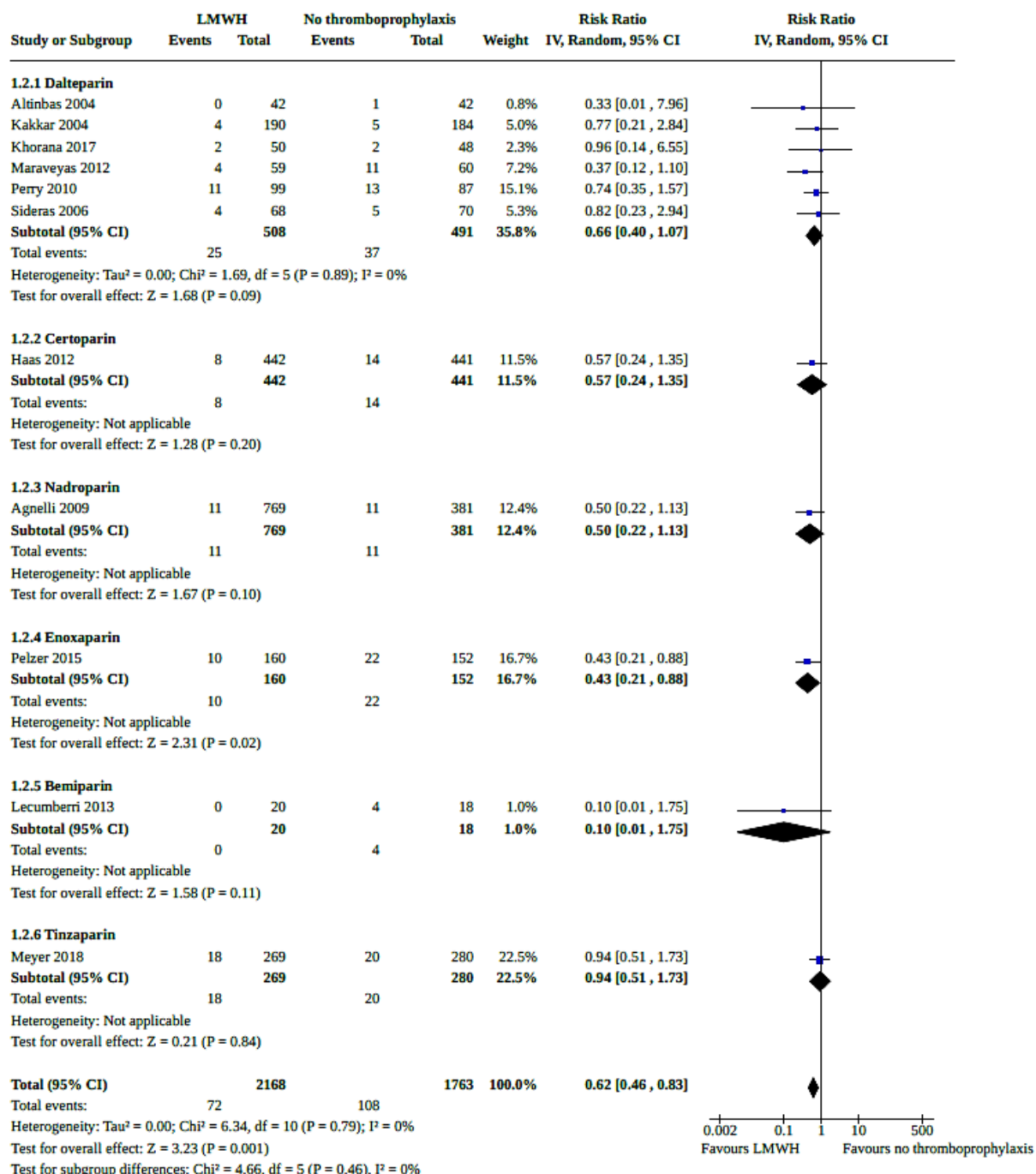
Ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości żył głębokich (DVT) było niższe o 52% (RR= 0,48; 95%CI: 0,35; 0,67; n= 5408; 9 badań; brak heterogeniczności – Tau² = 0,00). Współczynnik NNTB oszacowano na 69 (95%CI: 55; 108). Częstotliwość występowania jakichkolwiek zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie interwencji było niższe o 43% względem grupy kontrolnej (RR= 0,57; 95%CI: 0,46; 0,71; n= 5743; 10 badań; brak heterogeniczności – Tau² = 0,00). Współczynnik NNTB oszacowano na 27 (95%CI: 21; 39).

Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie śmiertelności całkowitej w rocznym horyzoncie obserwacji (RR= 0,94; 95%CI: 0,83; 1,07; n= 2681; 9 badań, brak heterogeniczności – Tau² = 0,02).

W badaniu zaobserwowano prawdopodobieństwo znacznego wzrostu częstotliwości występowania klinicznie istotnych krwawień w porównaniu z placebo lub brakiem terapii przeciwzakrzepowej – wyniki jednak charakteryzowały się wysoką heterogenicznością (RR= 3,40; 95%CI: 1,20; 9,63; n= 3105; 4 badania; Tau² = 0,73). Wartość wskaźnika NNTB oszacowano na 24 (95%CI: 6; 298). Stwierdzono również, że częstotliwość występowania incydentalnych VTE u pacjentów stosujących LMWH jest niższa w porównaniu do grupy kontrolnej (RR= 0,63; 95%CI: 0,40; 0,99; n= 4452; 5 badań; brak heterogeniczności – Tau² = 0,00).

W metaanalizie stwierdzono możliwość częstszego występowania pomniejszych krwawień (RR= 1,24; 95%CI: 0,92; 1,68; n = 2901; 8 badań; brak heterogeniczności – Tau² = 0,02) oraz rzadszego występowania zakrzepicy w tętnicach (RR= 0,78; 95%CI: 0,49; 1,22; n= 4351; 5 badań; brak heterogeniczności – Tau² = 0,00) u pacjentów onkologicznych stosujących LMWH. Autorzy metaanalizy stwierdzili, iż efekty stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w przypadku występowania zakrzepicy żył powierzchownych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych wiążą się z wysoką niepewnością.

W dwóch badaniach (Macbeth 2016; Sideras 2006) przedstawiono ocenę jakości życia. W badaniu Sideras 2006 raportowano wyniki z zastosowaniem wizualnej skali analogowej Uniscale – nie wykazano istotnych różnic między grupą poddawaną profilaktyce z zastosowaniem LMWH a grupą nieprzyjmującą profilaktyki przeciwzakrzepowej (RR= 1,06; 95%CI: 0,77; 1,45; n= 138). W badaniu Macbeth 2016 wyniki raportowano przy zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D - nie wykazano istotnych różnic w zakresie liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) uzyskanych w pierwszym roku stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w porównaniu z brakiem terapii profilaktycznej (brak wyniku, 95%CI: -0,02; 0,03), a także nie wykazano różnicy dla całkowitego poziomu QALY w 6-cio i 12-to miesięcznym horyzoncie analizy (odpowiednio MD = 0,11; 95%CI: -3,18; 3,40; n = 940; p=0,94 oraz MD = -0,34; 95%CI: -5,25; 4,57; n = 445; p=0,89).

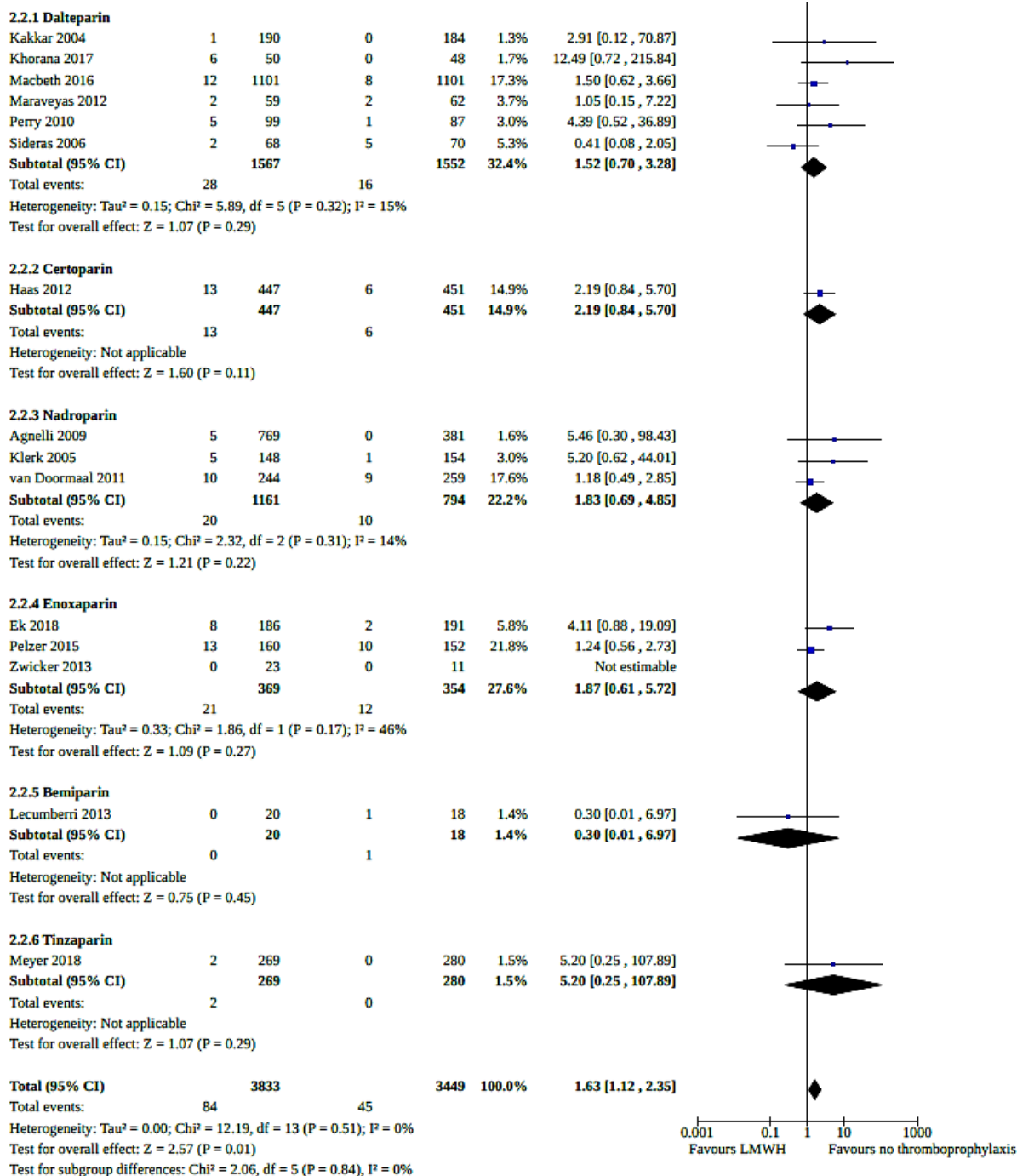


Rysunek 5. Porównanie ryzyka wystąpienia objawowego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego w podziale na zastosowane heparyny drobnocząsteczkowe w porównaniu z brakiem profilaktyki (Rutjes 2020)

W 3 badaniach nie stwierdzono małopłytkowości poheparynowej (HIT) u pacjentów biorących w nich udział. W badaniu Haas 2012 zgłoszono zdarzenia szkieletowe – nie wykazano istotnej różnicy między grupą stosującą LMWH a grupą placebo (RR= 0,84; 95%CI: 0,44; 1,61).

W 5 badaniach raportowano symptomatyczne VTE, natomiast w 6 zgłaszano poważne krwawienia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Przeprowadzona synteza wyników tych badań wykazała prawdopodobieństwo redukcji objawowych VTE oraz potencjalne wyższe ryzyko wystąpienia poważnych krwawień w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio RR= 0,62; 95%CI: 0,38; 1,02 oraz RR= 1,79; 95%CI: 1,01; 3,19; brak heterogeniczności – $Tau^2 = 0,00$).

W 2 badaniach przedstawiono wyniki dla objawowych VTE oraz poważnych krwawień w przypadku zaawansowanego raka trzustki. Synteza wyników badań wykazała prawdopodobne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR= 0,41; 95%CI: 0,23; 0,75) oraz wyższe ryzyko poważnego krwawienia (RR= 1,21; 95%CI: 0,58; 2,51) w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną (stwierdzono brak heterogeniczności – $Tau^2 = 0,00$). W badaniu Vadhan-Raj 2013 stwierdzono 2 zdarzenia DVT w grupie stosującej profilaktycznie LMWH oraz 8 zdarzeń VTE (2 PE i 6 DVT) w grupie nieotrzymującej terapii zapobiegającej zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym. Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki tych zdarzeń, jak również nie zgłoszono poważnych krwawień w grupie stosującej dalteparynę.

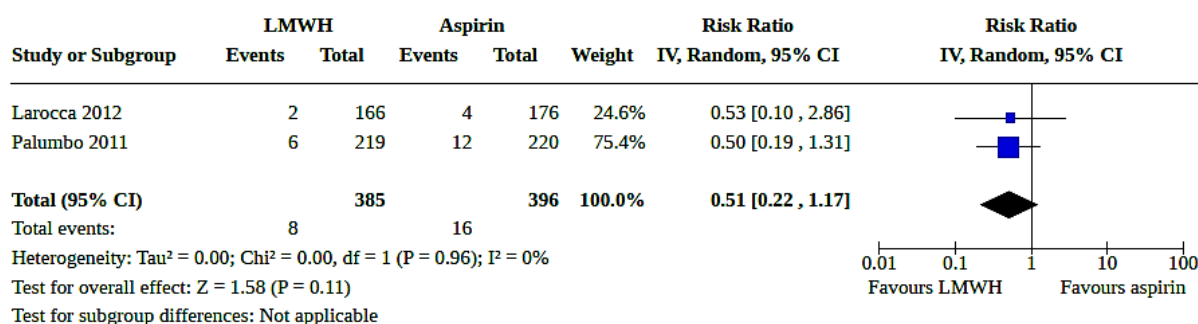


Rysunek 6. Ryzyko wystąpienia poważnych krwawień w trakcie stosowania LMWH w porównaniu z placebo lub brakiem profilaktyki dla poszczególnych heparyn drobnocząsteczkowych oraz łącznie (Rutjes 2020).

Porównanie LMWH vs inna aktywna profilaktyka przeciwzakrzepowa

W badaniu Elit 2012 porównano profilaktyczne, pośrednie oraz terapeutyczne dawkowanie dalteparyny. Nie zgłoszono objawowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub poważnych krwawień podczas stosowania LMWH, co nie pozwoliło na przedstawienie wyników ryzyka relatywnego. U dwóch pacjentów wystąpiły symptomatyczne VTE a u jednego zaobserwowano zatorowość płucną po zakończeniu stosowania dalteparyny. Nie zaraportowano PK dla śmiertelności ogółem w horyzoncie rocznym, zakrzepicy tętniczej, klinicznie istotnych krwawień i poważnych zdarzeń niepożądanych. U dwóch pacjentów stwierdzono pomniejsze krwawienia w grupie, której podawano najwyższą dawkę dalteparyny (150 IU/kg). Nie zaobserwowano małopłytkowości poheparynowej. Stwierdzono niską pewność analizowanych danych.

W dwóch badaniach u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy byli leczeni schematami opartymi o talidomid lub lenalidomid, porównano stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych i aspiryny, w jednym stosowano również VKA (warfaryna). W porównaniu z aspiryną wykazano prawdopodobną redukcję występowania objawowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR= 0,51; 95%CI: 0,22; 1,17; n= 781). Wyniki przedstawiono na rysunku poniżej. Zaobserwowano 3 poważne krwawienia na 396 pacjentów w grupie przyjmującej aspirynę oraz żadnego poważnego krwawienia na 385 pacjentów w grupie stosującej LMWH (RR= 0,14; 95%CI: 0,01; 2,76; n= 781). Również w przypadku zatorowości płucnej stwierdzono prawdopodobną redukcję występowania tego typu zdarzeń (RR= 0,13; 95%CI: 0,02; 1,03; n=781).

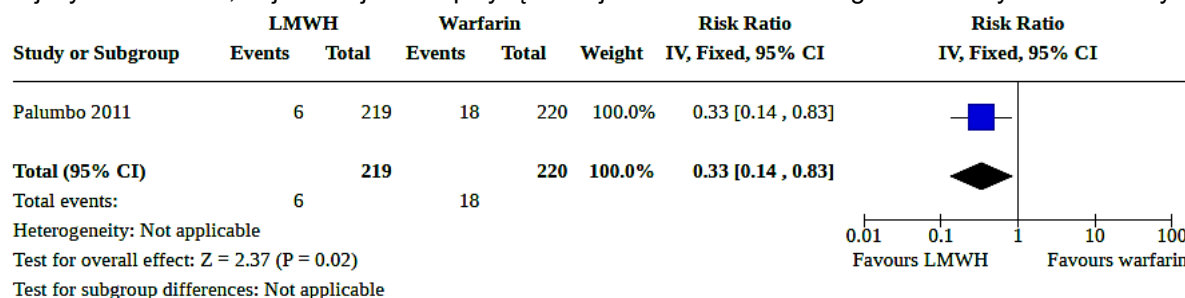


Rysunek 7. Porównanie ryzyka wystąpienia objawowego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego u pacjentów stosujących LMWH w porównaniu z aspiryną (Rutjes 2020)

W przypadku występowania zakrzepicy żył głębokich stwierdzono prawdopodobieństwo redukcji występowania zdarzeń w grupie leczonej LMWH w porównaniu z aspiryną (RR= 0,81; 95%CI: 0,3; -2,04; n=781). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy LMWH i aspiryną w zakresie występowania pomniejszych krwawień i objawowej zakrzepicy tętniczej. Stwierdzono niską pewność analizowanych danych. Nie przedstawiono wyników dla śmiertelności ogółem w horyzoncie rocznym, klinicznie istotnych krwawień oraz poważnych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Palumbo 2011 stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej wiązało się z 67% redukcją objawowych VTE w porównaniu z warfaryną (RR= 0,33; 95%CI: 0,14; 0,83; n=439), nie zaobserwowano poważnych krwawień w analizowanych podgrupach. Wynik przedstawiono na rysunku 8.

Oszacowanie danych skumulowanych dla objawowej zatorowości płucnej było wysoce nieprecyzyjne, relatywne ryzyko wyniosło 0,11 (95%CI: 0,01; 2,06), stwierdzono równocześnie prawdopodobny wpływ LMWH na redukcję ryzyka występowania objawowej zakrzepicy żył głębokich w porównaniu z ramieniem kontrolnym (RR= 0,43; 95%CI: 0,17; 1,10). Nie wykazano istotnych różnic między LMWH a warfaryną w zakresie występowania pomniejszych krwawień, objawowej zakrzepicy tętniczej oraz śmiertelności ogółem w horyzoncie rocznym.



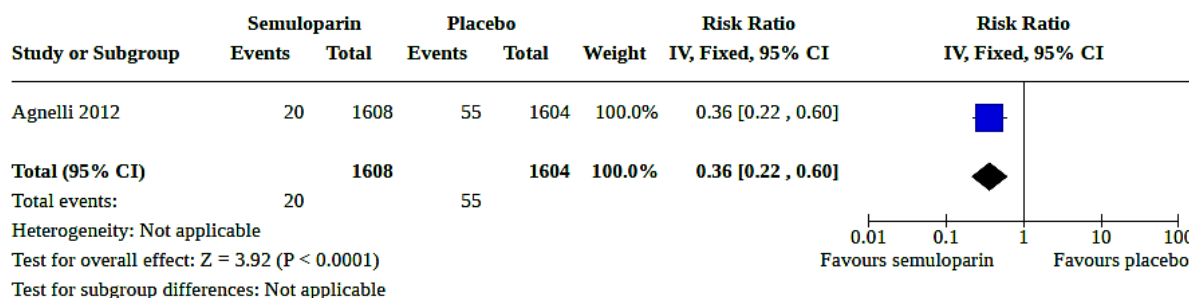
Rysunek 8. Ryzyko wystąpienia poważnych krwawień w trakcie stosowania LMWH w porównaniu z VKA (warfaryna) (Rutjes 2020).

W badaniu Greiner 2019, które obejmowało populację w wieku od roku do 18 lat, częstość występowania objawowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych była niższa zarówno w grupie stosującej enoksaparynę (3,5%) jak

i antytrombiny (1,9%) w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną (UFH; 8,0%). Relatywne ryzyko dla porównania LMWH vs UFH wyniosło 0,41 (95%CI: 0,09; 0,54; n=949). Poważne krwawienia zaobserwowano u czterech (1,1%) pacjentów leczonych z zastosowaniem UFH, trzech (0,9%) leczonych antytrombiną oraz jednego (0,5%) leczonego enoksaparyną. Nie raportowano innych, zbieżnych z intencjami badania, punktów końcowych.

Porównanie ultra-LMWH vs placebo

W badaniu porównującym stosowanie semuloparyny (ultra-LMWH, u-LMWH) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowo-zatorowych stwierdzono redukcję częstości występowania objawowych VTE (RR = 0,36; 95%CI: 0,22; 0,60; n=3212). Współczynnik NNTB wyniósł 46 (95%CI: 38; 73). Wynik przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 9. Porównanie ryzyka wystąpienia objawowego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego u pacjentów stosujących semuloparynę w porównaniu z placebo (Rutjes 2020).

Zaobserwowano 19 poważnych krwawień na 1589 pacjentów w grupie stosującej semuloparynę oraz 18 takich zdarzeń na 1583 osoby w grupie placebo (RR = 1,05; 95%CI: 0,55; 2,00). Stosowanie semuloparyny wpływało na redukcję występowania objawowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych o 64% (RR = 0,36; 95%CI: 0,17; 0,76) u pacjentów z nowotworem płuca, natomiast w grupie pacjentów z nowotworem trzustki redukcja wynosiła 78% (RR = 0,22; 95%CI: 0,06-0,74), w porównaniu z placebo. Nie przedstawiono wyników indywidualnych dla poszczególnych typów nowotworu.

Stosowanie u-LMWH wiąże się prawdopodobnie z redukcją ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej (RR = 0,48; 95%CI: 0,22; 1,01). W ramieniu stosującym semuloparynę rzadziej obserwowano zarówno objawową zakrzepicę żył głębokich, jak i wszelkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – odpowiednio RR = 0,35 (95%CI: 0,16; 0,63) oraz RR = 0,36 (95%CI: 0,22; 0,60).

Zatorowość płucną ze skutkiem śmiertelnym stwierdzono u 0,4% wszystkich pacjentów w ramieniu interwencji oraz 0,6% w ramieniu komparatora. Klinicznie istotne krwawienia zdiagnozowano u 2,8% chorych w ramieniu u-LMWH oraz 2,0% w przypadku pacjentów, którym podawano placebo (RR = 1,40; 95%CI: 0,90; 2,19). Stwierdzono również, że semuloparyna może redukować częstość występowania wszelkich zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, jednakże stwierdzono niską precyzję przedstawionego oszacowania (RR = 0,14; 95%CI: 0,01; 2,76).

Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie śmiertelności ogółem w rocznym horyzoncie analizy (RR = 1,02; 95%CI: 0,96; 1,08). Podobne wnioski przedstawiono dla poważnych zdarzeń niepożądanych oraz małopłytkowości (zdarzenia niepożądane: 26% w grupie interwencji vs 25% w grupie placebo; małopłytkowość: 7,1% w grupie interwencji oraz 7,6% w grupie kontrolnej) – nie stwierdzono małopłytkowości poheparynowej.

Heparyna niefrakcjonowana (UFH) vs brak profilaktyki przeciwzakrzepowej

Pierwszorzędowe PK

W badaniu Lebeau 1994 nie przedstawiono wyników dotyczących zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i poważnych krwawień.

Drugorzędowe PK

UFH prawdopodobnie zmniejsza śmiertelność ogółem w rocznym horyzoncie obserwacji u pacjentów ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym nowotworem płuca, jednak nie wykazano statystycznej istotności kierunku zmienności (RR= 0,86; 95%CI: 0,72; 1,03). W przypadku klinicznie istotnych krwawień zaobserwowano dwa takie zdarzenia na 138 osób w grupie UFH i jedno zdarzenie na 139 pacjentów w grupie nie stosującej profilaktyki przeciwzakrzepowej (RR= 2,01; 95%CI: 0,18; 21,96).

Niemożliwe było przeprowadzenie silnej oceny efektu dla pomniejszych krwawień ze względu na liczebność próby (RR= 3,02; 95%CI: 0,12; 73,54), nie stwierdzono dodatkowo małopłytkowości poheparynowej. Nie przedstawiono więcej wyników zbieżnych z celem opracowania.

Antagonista witaminy K vs placebo lub brak profilaktyki przeciwzakrzepowej

W czterech badaniach porównano stosowanie VKA (warfaryna) w kontrze do braku profilaktyki lub do placebo. W badaniu Levine 1994 wykazano, że warfaryna może zmniejszać ryzyko VTE w porównaniu do placebo (RR = 0,15; 95%CI: 0,02; 1,20; n=311). W pozostałych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego PK.

Stwierdzono brak istotnych różnic w zakresie: poważnych krwawień (RR = 0,52; 95%CI: 0,05; 5,71), objawowej zatorowości płucnej (RR = 1,05; 95%CI: 0,07; 16,58; n=311), natomiast stwierdzono możliwy efekt redukcji ryzyka w zakresie występowania symptomatycznej zakrzepicy żył głębokich (RR = 0,08; 95%CI: 0,00; 1,42; n=311) oraz efekt wzmożenia występowania pomniejszych krwotoków (RR = 2,44; 95%CI: 0,64; 9,27). Nie zaobserwowano zakrzepicy tętniczej w analizowanych grupach.

W pozostałych badaniach przedstawiono liczbę poważnych krwotoków, jednak nie zaraportowano wyników dotyczących symptomatycznych lub wykrytych przypadkowo zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Synteza danych ze wszystkich czterech badań wykazała, że poważne krwawienia mogą pojawiać się częściej w trakcie stosowania VKA w porównaniu do placebo i braku profilaktyki przeciwzakrzepowej (RR = 3,82; 95%CI: 0,97; 15,04; n=994; 4 badania, duża heterogeniczność badań – $Tau^2 = 0,71$).

W ramach analizy wskazano, że jakość i precyzja danych jest niska lub bardzo niska.

Antagonista witaminy K vs inna aktywna profilaktyka przeciwzakrzepowa

W badaniu Palumbo 2011 przedstawiono możliwe ryzyko wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego w przypadku stosowania VKA, w porównaniu z aspiryną, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (RR = 1,50; 95%CI: 0,74; 3,04; n=440). Dane sugerują, że stosowanie VKA i aspiryny prawdopodobnie redukuje częstość występowania objawowej zatorowości płucnej w podobnym zakresie (RR = 1,00; 95%CI: 0,25; 3,95; n=440). Wskazuje się, że VKA jest lekiem mniej skutecznym niż aspiryna w zapobieganiu objawowym DVT (RR = 1,75; 95%CI: 0,75; 4,09; n=440).

Dla pozostałych punktów końcowych nie przedstawiono wyników (pomniejsze krwawienia, objawowa zakrzepowość tętnicza) ze względu na małą próbę, co wpłynęło na precyzję oszacowań.

Antytrombina vs brak profilaktyki przeciwzakrzepowej

W badaniu Mitchell 2003 na próbie 85 dzieci oceniono stosowanie antytrombiny w celach profilaktyki antykoagulacyjnej. Nie przedstawiono wyników dla objawowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ponieważ w ramach badania nie zgłoszono żadnego VTE. W porównaniu z placebo, skuteczność antytrombin była niepewna: w przypadku poważnych krwawień wskaźnik RR wyniósł 0,78 (95%CI: 0,03; 18,57), dla wszelkich zdarzeń zakrzepowo-zatorowych RR = 0,84 (95%CI: 0,41; 1,73), natomiast dla pomniejszych krwawień RR = 11,73 (95%CI: 0,58; 235,96). Nie przedstawiono wyników dla pozostałych PK.

3.1.3. Opis i wyniki badań pierwotnych włączonych do analizy

W związku z przyjętą metodologią przedstawioną w rozdziale 3.1.1, przedstawiono odnalezione publikacje dla wskazań, dla których nie przedstawiono wyników przeglądu systematycznego., tj. dla wskazania:

- 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:
 - powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA,
 - częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR,
 - obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR,
 - nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

Dodatkowo, ze względu na wysoką heterogeniczność wyników oraz rozbieżności przedstawione w przeglądzie Pelland-Marcotte 2020 dla wskazania „zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka i leczenie” przedstawiono również odnalezione wyniki badania RCT nieobjętego ww. przeglądem.

Poniżej zaprezentowano charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Faustino 2020 Źródło finansowania: Yale University	<u>Wskazanie</u> Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka i leczenie <u>Typ badania</u> Randomizowane badanie kliniczne fazy 2b, prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, w układzie równoległym, dwuramienne <u>Interwencja</u>	<u>Kryteria włączenia</u> – Dzieci powyżej 36 tygodnia i poniżej 18 roku życia z nietunelizowanym wkłuciem centralnym do żyły wewnętrznej udowej lub szyi, wykonanym maksymalnie w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala, i który będzie stosowany przez co	<u>Pierwszorządowe</u> – obecność zakrzepicy żył głębokich związanej z centralnym dostępem dożylnym (CADVT); – endogenny potencjał trombiny (ETP) <u>Drugorzędowe</u> – liczba pozostałych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem enoksaparyny u dzieci w stanie krytycznym w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 0,75 mg/kg co 12 godzin u dzieci poniżej 2 mies. życia; – 0,5 mg/kg (maksymalnie 30mg[#]) co 12 godzin u pozostałych pacjentów, skorygowanej o masę ciała i niewydolność nerek. <p><u>Czas obserwacji</u> Zależny od punktu końcowego</p>	<p>najmniej 24 godziny od umieszczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> – pobyt na oddziale intensywnej terapii przez co najmniej 48 godzin. <p><u>Kryteria wyłączenia</u> Z badania wyłączono pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – z koagulopatią^{##}; – z trwającym klinicznie istotnym krwawieniem lub w okresie 60 dni od zdarzenia, zgodnie z definicją ISTH; – u których przeprowadzono zabieg lub wystąpił uraz w ciągu ostatnich 7 dni; – w trakcie stosowania innej profilaktyki przeciwzakrzepowej; – zakrzepica żył głębokich w miejscu wkłucia cewnika w ciągu ostatnich 6 tygodni; – alergię lub małopłytkowość związana ze stosowaniem heparyn. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 51, w tym 27 w ramieniu enoksaparyny</p>	<ul style="list-style-type: none"> – długość pobytu na oddziale intensywnej opieki (w dniach); – długość pobytu w szpitalu (w dniach); – liczba istotnych klinicznie krwawień; – potwierdzona laboratoryjnie małopłytkowość poheparynowa; – śmiertelność ogółem; – liczba dzieci zgodnych z kryteriami kwalifikacji – czas do pierwszej dawki enoksaparyny – czas do osiągnięcia docelowego poziomu czynnika anty-Xa (0.2–0.5 IU/mL.) – pominięte dawki enoksaparyny; – liczba dzieci, u których nie wykonano badania USG; – zdarzenia niepożądane.
<p>Cosgrove 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wskazanie</u> 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.</p> <p><u>Typ badania</u> Retrospektywny przegląd rejestru pacjentów z urządzeniem wspomagającym krążenie krwi (MCS)</p> <p><u>Interwencja</u> Terapia pomostowa u osób z celowym lub niecelowym obniżeniem INR, związanym z zabiegiem inwazyjnym przy zastosowaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – enoksaparyna w dawce subterapeutycznej (0,5 mg/kg co 12/24 godzin); – fondaparynuks w dawce 2,5 mg/dzień, zwiększana w razie konieczności do 5 mg/dzień, na podstawie wyników badania n-TEG* <p>w porównaniu do heparyny niefrakcjonowanej (UFH)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pacjenci korzystający z urządzenia MCS, które zostało wszczepione między 01.11.2013 a 01.11.2015 – Dostępność szczegółowych danych nt. pacjentów. – Utrzymujący się nieterapeutyczny poziom INR po wszczępieniu urządzenia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci w trakcie hemodializy <p><u>Liczba pacjentów:</u> 29</p>	<p><u>Główny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – czas utrzymania syntetycznego wskaźnika koagulacji (CI) w normie na podstawie wyników n-TEG (formuła niżej); <p><u>Dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – liczba niedokrwiennych udarów mózgu; – liczba krwawień z przewodu pokarmowego; – liczba zatorów w urządzeniu** <p>Ww. punkty końcowe traktowano jako potencjalnie związane z terapią pomostową gdy zdarzenie wystąpiło do 3 miesięcy od zakończenia terapii pomostowej.</p>
<p>Formuła wskaźnika koagulacji: $CI = -0.2454R + 0.0184K + 0.1655MA - 0.0241\alpha - 5.0220$, gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R - czas do wykrycia zakrzepu, norma: 16-32 mm, wyrażone jako dystans pokonany w tempie 2 mm/min od początku koagulacji; • K – czas od momentu wykrycia zakrzepu do osiągnięcia wielkości 20 mm; norma: 4-9 mm, wyrażone jako dystans pokonany w tempie 2 mm/min od wykrycia skrzepu; • MA – maksymalna spójność skrzepu (amplituda); norma: 51-66 mm; • Nachylenie (α) – tangens kąta w momencie osiągnięcia K; norma: 40-64 stopnie, proporcjonalnie do tempa wzrostu zakrzepu. • CI – norma wskaźnika wynosi od 0,00 do 1,87, wartości >1,87 świadczą o podwyższonym ryzyku wystąpienia zakrzepu, >3.00 hiperkoagulacji, natomiast wartości od -5,0 do 0 o hipokoagulacji a <-5,0 o znacznej hipokoagulacji. <p>*n-TEG (<i>native thromboelastogram</i>) – tromboelastogram nie wykorzystujący specyficznych aktywatorów do mierzenia tworzenia się zakrzepów w próbce krwi pełnej (surowych lub pobranej na cytrynian sodu), w badaniu próbki pobierano na cytrynian sodu, rezultat badania wyrażono w milimetrach (mm)</p> <p>** rozumiane jako liczba zdarzeń, które wymagały wymiany urządzenia</p> <p># stwierdzono rozbieżność między publikacją a wynikami opublikowanymi na clinicaltrials.gov (NCT03003390) – zgodnie z protokołem maksymalna dawka wynosiła 40 mg</p>			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
## koagulopatia definiowana jako INR powyżej 2,0, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) powyżej 50 sekund lub liczba płytek krwi poniżej 50 000/mm ²			

Wyniki badań, w podziale na wskazania, przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

3.1.3.1. Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka i leczenie

W prospektywnym badaniu Faustino 2020 przebadano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wczesnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u dzieci w stanie krytycznym, u których konieczne było umieszczenie centralnego dostępu dożylnego (wkłucie centralne).

Pierwotnie założono, że do analizy głównych PK należy włączyć 100 pacjentów, jednak komitet monitorowania danych i bezpieczeństwa (DSMB) po ocenie międzyokresowej zalecił zakończenie badania. Do badania włączono 51 pacjentów ze 164 zgodnych z kryteriami oceny; w ramieniu enoksaparyny (ENO) znalazło się 27 osób (mediana wieku 2,8 lat, IQR: 0,4-8,9), natomiast w ramieniu leczonym zgodnie ze standardową praktyką (SP) leczono 24 osoby (mediana wieku 1,0 lat; IQR: 0,3-8,9). Kaniula centralna była najczęściej umieszczona w prawej wewnętrznej żyły szyjnej – w ramieniu ENO u 55,6%, a w grupie kontrolnej u 54,2% pacjentów. Liczba świadczeń i typ świadczeń udzielanych poszczególnym grupom był zbliżony z wyjątkiem stosowania blokady nerwowo—mięśniowej (77,8% w ramieniu ENO, 37,5% w ramieniu SP).

Opis punktów końcowych (PK)

Poniżej przedstawiono opis dla głównych punktów końcowych przedstawionych w ramach badania:

- obecność zakrzepicy żył głębokich związanej z centralnym dostępem dożylnym (CADVT) – zdefiniowane jako zakrzepica żył głębokich w miejscu umieszczenia kaniuli centralnej potwierdzona w badaniu ultrasonograficznym. Diagnostykę CADVT prowadziło 3 radiologów-dziecięcych, z czego stwierdzenie zdarzenia następowało na podstawie co najmniej dwóch przesłanek klinicznych: 1) przyleganie dożylnego materiału echogenicznego do ściany żyły, niewłaściwa reakcja na ucisk żyły lub 3) nietypowe wyniki badania dopplerowskiego.
- endogenny potencjał trombiny (ETP) – zdefiniowany jako miara generacji trombiny. Wynik określony jest na podstawie testu generacji trombiny z próbki osocza i czynnika tkankowego i uwzględnia zarówno naturalne jak i farmakologiczne efekty pro- i antykoagulacyjne.

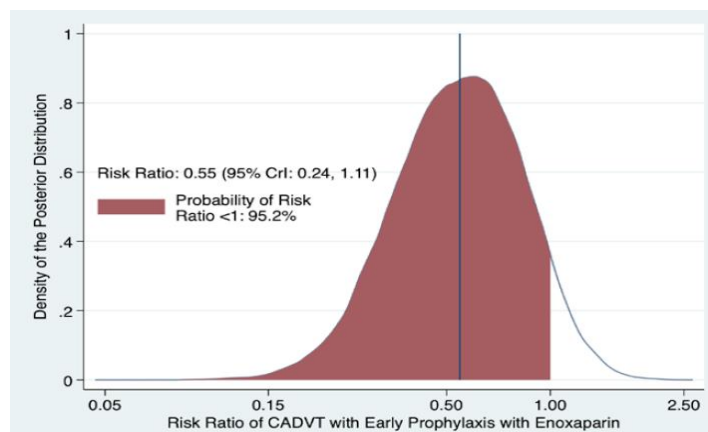
Wyniki badania

Mediana liczby podań ENO wyniosła 6 (IQR: 3-13). Na 272 zaplanowanych dawek enoksaparyny, 8 (2,9%) nie zostało podanych. Mediana czasu podania pierwszej dawki wyniosła 21,1 godzin (IQR: 14,7-23,5) po umiejscowieniu cewnika.

Spośród 21 dzieci, u których oszacowano co najmniej jeden poziom czynnika anty-Xa, u 12 (57,1%) osiągnięto poziom docelowy (0,2–0,5 IU/mL) – mediana czasu wyniosła 70,4 godzin (IQR: 47,4-93,2) od momentu implementacji kaniuli. Pozostałe dzieci ukończyły badanie nie osiągając docelowego poziomu, u sześciorga (28,6%) dzieci docelowy poziom czynnika anty-Xa zaobserwowano podczas pierwszego pomiaru.

Ultrasonografię wykonano u 47 dzieci, pozostałe dzieci wyłączono z przeprowadzenia USG ze względu na zbliżającą się śmierć (3) oraz na wcześniejsze zakończenie badania (1).

U 7 na 23 (30,4%) dzieci w ramieniu ENO oraz u 13 na 24 (54,2%) dzieci w ramieniu SP zdiagnozowano CADVT (p=0,10). Ryzyko późniejszego wystąpienia zdarzenia CADVT wyniosło 0,34 (95%CrI: 0,18-0,54) w ramieniu ENO oraz 0,24 (95%CrI: 0,17-0,32) w ramieniu SP. Współczynnik ryzyka późniejszego wystąpienia zdarzenia dla enoksaparyny wyniósł 0,55 (95%CrI: 0,24-1,11). Rozkład ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich związanej z kaniulą centralną przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 10. Dystrybuanta rozkładu a posteriori dla współczynnika wystąpienia CADVT podczas stosowania wczesnej profilaktyki przeciwzakrzepowej z zastosowaniem enoksaparyny. Pionowa linia przedstawia medianę, natomiast zacieniowany obszar - prawdopodobieństwo, z jakim wartość wskaźnika ryzyka wynosi mniej niż 1. (Faustino 2020)

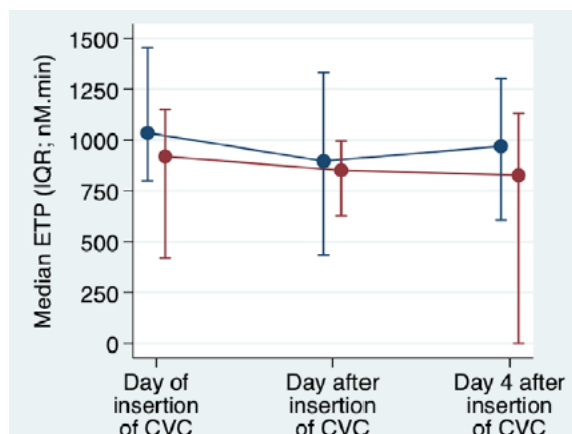
Wszystkie zdarzenia CADVT w ramieniu enoksaparyny były nieokluzyjne, natomiast w ramieniu kontrolnym 11 było nieokluzyjnych, dwa okluzyjne ($p=0,15$). Klinicznie istotne CADVT zdiagnozowano u jednego z 27 dzieci (3,7%) w ramieniu ENO oraz u siedmiorga (29,2%) na 24 dzieci w ramieniu SP ($p=0,02$). Dzieci, u których nie przeprowadzono USG nie wykazywały objawów CADVT. Pozostałe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

W zakresie oceny bezpieczeństwa stwierdzono krwawienie u 4 (14,8%) dzieci, w tym 1 (3,7%) klinicznie istotne, w ramieniu ENO, natomiast w ramieniu SP zaobserwowano krwawienia u 2 (8,3%) pacjentów, żadne istotne klinicznie ($p = 1,00$). W ramieniu enoksaparyny zmarło 5 (18,5%) osób stosujących profilaktykę przeciwzakrzepową, natomiast w grupie poddanej standardowej praktyce stwierdzono 2 (8,43%) zgony. Stwierdzono, że śmierć pacjentów nie była związana ze stosowaniem enoksaparyny.

Tabela 9. Zestawienie dla wybranych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa enoksaparyny i standardowej praktyki – Faustino 2020

Zmienna	Enoksaparyna (N=27)	Standardowa praktyka (N=24)	p
Wyniki pomiaru efektywności			
Zakrzepica żył głębokich związana z centralnym dostępem żylnym*, n (%)	7 (30,4)	13 (54,2)	0,10
Inne zdarzenia zakrzepowe, n (%)	1 (3,7)	1 (4,2)	1,00
Liczba dni pobytu na pediatrycznym oddziale intensywnej opieki, w dniach (IQR)	12 (6-22)	8 (4-16)	0,31
Liczba dni pobytu w szpitalu, w dniach (IQR)	16 (6-35)	16 (7-23)	0,58
Wyniki pomiaru bezpieczeństwa			
Krwawienia ogółem	4 (14,8)	2 (8,3)	0,67
Klinicznie istotne krwawienia	1 (3,7)	0 (0)	1,00
Małopłytkowość poheparynowa	0 (0)	0 (0)	-
Zgony	5 (18,5)	2 (8,3)	0,43
IQR – przedział międzykwartylowy, N – liczba pacjentów w ramieniu, n – liczba zdarzeń			
* w ramieniu enoksaparyny badanie USG przeprowadzono u 23 dzieci			

W przypadku PK dla ETP wykazano brak statystycznie istotnych różnic wyniku pomiędzy ramieniem enoksaparyny oraz standardowej praktyki. W przypadku ramienia ENO w dniu kaniulacji mediana ETP wyniosła 919,70 nM.min (IQR: 418,71-1150,77), natomiast w ramieniu SP mediana ETP wyniosła 1035,60 nM.min (IQR: 800,22-1455,05), $p=0,22$. Poziom biomarkera, stratyfikowany ze względu na badane grupy i dzień pomiaru, przedstawiono na rysunku poniżej. Nie stwierdzono różnic również dla pozostałych biomarkerów (aktywności czynnika VIII oraz D-dimerów).



Rysunek 11. Poziom biomarkera ETP w dniu kaniulacji, dnia następnego oraz po 4 dniach (mediana i rozstaw międzykwartylny). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ramionami badania. (Faustino 2020)

Podsumowanie autorów

Wczesna profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem enoksaparyny może w bezpieczny sposób zmniejszać ryzyko CADVT u dzieci w stanie krytycznym. Równocześnie wyniki analizy należy przyjmować ze znaczną ostrożnością ze względu na szeroki przedział ufności dla oszacowań obejmujący również brak skuteczności terapii. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań w analizowanym zakresie

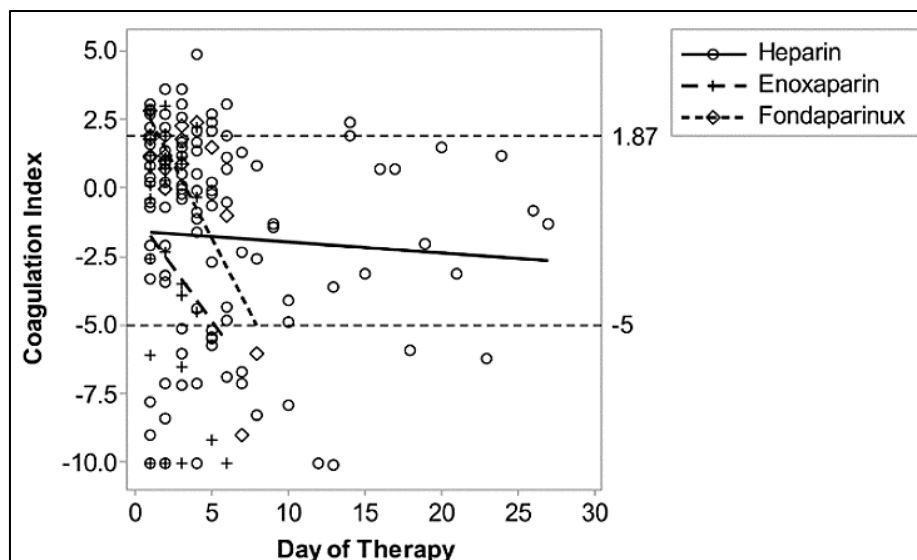
3.1.3.2. Schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające.

W badaniu Cosgrove 2019 zbadano skuteczność stosowania terapii pomostowej u pacjentów korzystających z mechanicznego urządzenia wspomagającego krążenie krwi (MCS), u których utrzymanie predefiniowanego, terapeutycznego INR w trakcie stosowania warfaryny (VKA) jest utrudnione.

Do badania włączono 29 pacjentów, z subterapeutycznym poziomem INR – 9 użytkowników HeartMate II LVAD, 19 użytkowników HeartWare LVAD i jedna ze sztucznym sercem, u których przeprowadzono 46 cykli pomostowania. Średni wiek pacjenta włączonego do badania wyniósł 59,4 lat, natomiast średni poziom INR wyniósł 1,62. Średni czas trwania poszczególnych terapii wynosił:

- enoksaparyna: $2,9 \pm 2,1$ dni;
- fondaparynyks: $3,7 \pm 2,3$ dni;
- heparyna niefrakcjonowana: $5,7 \pm 4,8$.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu utrzymywania wskaźnika CI w przyjętej normie (tj. -5,00-1,87) pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów. (UFH – 61,4%; enoksaparyna – 61,3%; fondaparynyks – 60%). Między stosowanymi technologiami zaobserwowano istotne różnice w zakresie utrzymania docelowego poziomu CI dla UFH, w kontraście do dążącego do hipokoagulacji efektu stosowania enoksaparyny i fondaparynyksu (wynik istotności odpowiednio $p < 0,05$ i $p < 0,001$). Wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 12. Wskaźnik koagulacji (oś pionowa) vs czas trwania terapii pomostowej w dniach (oś pozioma). Na wykresie zaznaczono docelowy zakres poziomu wskaźnika CI (-5,00;1,87) - Cosgrove 2019

W przypadku pozostałych punktów końcowych najpowszechniejszym zdarzeniem były krwawienia w przewodzie pokarmowym – w grupie UFH zaobserwowano 3 zdarzenia, w grupie enoksaparyny i fondaparynuksu po jednym krwawieniu. W ramieniu fondaparynuksu u jednego pacjenta wystąpiło zarówno krwawienie jak i udar niedokrwienny mózgu. W ramieniu UFH wystąpił jeden udar mózgu, natomiast u jednego pacjenta wystąpiła zakrzepica w urządzeniu wspomagającym, które wymagało wymiany w trybie operacyjnym.

Podsumowanie analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podsumowanie wyników w podziale na stosowaną terapię przeciwzakrzepową - Cosgrove 2019

	Heparyna niefrakcjonowana (nc=24, n=15)	Enoksaparyna (nc=16, n=11)	Fondaparynuks (nc=6, n=3)	P
Proporcja liczby pacjentów, u których wystąpiły poszczególne poziomy wskaźnika koagulacji (CI) (odsetek czasu trwania stanu względem łącznego czasu terapii pomostowej)				
CI ≤ -5,0	28 (22.0%)	9 (22.7%)	2 (13.4%)	-
-5,0 < CI ≤ 1,87	66 (61.4%)	22 (61.3%)	11 (60.0%)	-
1.87 < CI ≤ 3,0	15 (12.7%)	4 (12.3%)	5 (19.7%)	-
CI > 3.0	6 (3.9%)	2 (3.7%)	0 (6.8%)	-
p	ref.	0,93	0,34	-
Zdarzenia niepożądane				
Udar niedokrwienny mózgu	1 (6,7%)	0	1 (33%)	0.31
Krwawienie w układzie pokarmowym	3 (20%)	1 (9%)	1 (33%)	0.30
Zakrzepica w urządzeniu wspomagającym	1 (6,67%)	0	0	1.00
nc – liczba cykli pomostowania (dla czasu trwania stanów n – liczba pacjentów (dla zdarzeń niepożądanych));, wartość p odnosi się do istotności różnic interwencji w porównaniu do ramienia UFH				

Podsumowanie autorów

Przeprowadzona analiza danych klinicznych wykazała, że przedstawione schematy terapeutyczne charakteryzują się porównywalnymi wynikami w zakresie procesu koagulacji oraz w liczbie zdarzeń niepożądanych w porównaniu z ramieniem kontrolnym. Powyższe implikuje możliwość stosowania enoksaparyny i fondaparynuksu u pacjentów korzystających z mechanicznych urządzeń wspomagających krążenie krwi, u których obserwowany jest subterapeutyczny poziom INR.

3.2. Podsumowanie

Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

Wyniki metaanalizy Shi 2021 w której porównano wpływ stosowania schematu aspiryna+LMWH względem samej aspiryny na współczynnik urodzeń żywych u kobiet w ciąży z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym oraz korelację wyników z poziomem D-dimerów wskazują, że stosowanie aspiryny w połączeniu z **heparynami**

drobnocząsteczkowymi u ciężarnych ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym wpływa istotnie statystycznie na współczynnik urodzeń żywych w porównaniu z samą aspiryną (RR = 1,29; 95%CI: 1,22; 1,35, $p < 0,001$, $I^2 = 34,1\%$). W ramach analizy podgrup stwierdzono, że schemat aspiryna+**LMWH** wpływał pozytywnie na współczynnik urodzeń żywych niezależnie od czasu trwania terapii (RR = 1,27; 95%CI: 1,19; 1,34; $I^2 = 54,6\%$ oraz RR = 1,34; 95%CI: 1,18; 1,52; $I^2 = 0\%$ odpowiednio dla terapii długoterminowej oraz terapii krótkookresowej).

W ramach badania stwierdzono również, że współczynnik urodzeń żywych u pacjentek z poziomem D-dimerów niższym niż 0,50 mg/L był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą zdiagnozowaną pozytywnie (RR = 1,16; 95%CI: 1,09-1,23, $p < 0,001$, $I^2 = 95,1\%$). Stwierdzono wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami.

Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 r.ż. – profilaktyka i leczenie

Wyniki metaanalizy Pelland-Marcotte 2020 wskazują, że stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych ma niejednoznaczny efekt na występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych z centralnym dostępem naczyniowym u dzieci poniżej 18 roku życia. W przypadku badania Massicotte 2003 wykazano brak istotnej statystycznie różnicy między ramieniem **LMWH** (rewiparyna) a UFH w zakresie zapobiegania zakrzepicy związanej z CVC (RR = 1,13; 95%CI: 0,51; 2,50). W badaniu Greiner 2018 wykazano istotną statystycznie różnicę między ramieniem **LMWH (enoksaparyna)** a ramieniem UFH (RR = 0,43; 95%CI: 0,22; 0,88). Wyniki przeprowadzonej syntezy ilościowej wykazały brak istotnej statystycznie skuteczności profilaktyki z zastosowaniem **LMWH** w zakresie redukcji występowania zdarzeń zakrzepowych u pacjentów z CVC w porównaniu ze stosowaniem UFH w niskich dawkach (RR = 0,68, 95%CI: 0,27; 1,75). Zaobserwowano istotną heterogeniczność dla tego punktu końcowego ($I^2 = 68\%$). W przypadku PK „poważne krwawienia” zaobserwowano 6 tak zdefiniowanych zdarzeń wśród 813 pacjentów, z czego 1 w grupie **LMWH**, 5 w ramieniu kontrolnym (RR = 0,27; 95%CI: 0,05; 1,67). Pomimo braku istotności statystycznej dla wartości granicznej $p = 0,05$, zaobserwowano zbliżony trend na korzyść stosowania **LMWH** w zapobieganiu poważnym krwawieniom (test istotności dla efektu łącznego $Z = 1,40$; $p = 0,16$).

Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

W przeglądzie z metaanalizą Rutjes 2020 porównano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w profilaktyce zdarzeń zakrzepowo-zatorowych: doustne antykoagulanty nie będące antagonistami witaminy K (NOAC), **heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH)**, w tym: **dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna**, heparyna niefrakcjonowana (UFH), ultra-LMWH (semuloparyna), antagoniści witaminy K (VKA, warfaryna), aspiryna, antytrombina; porównane z placebo, brakiem profilaktyki przeciwzakrzepowej lub między sobą. Zgodnie z przedstawionymi wynikami i wnioskami autorów metaanalizy, jako profilaktykę przeciwzakrzepową u pacjentów onkologicznych przyjmowanych w warunkach ambulatoryjnych skuteczne wydają się być NOAC oraz **LMWH**.

Autorzy wskazują, że pomimo braku istotności statystycznej dla głównych punktów końcowych, profilaktyka antykoagulacyjna z zastosowaniem bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa może zmniejszyć liczbę wszelkich zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (VTE) i przypadkowego wykrycia VTE o odpowiednio 45 (RR = 0,55; 95%CI: 0,34; 0,90) oraz 50 (RR = 0,50, 95%CI: 0,25; 0,98) procent. Równocześnie wskazano, że nie ma jasnych dowodów dotyczących wpływu NOAC na częstość występowania zatorowości płucnej, zakrzepicy żył głębokich, klinicznie istotnych krwawień, zakrzepicy tętniczej oraz poważnych zdarzeń niepożądanych. Wykazano również, iż stosowania rywaroksabanu i apiksabanu może wiązać się z wyższym ryzykiem wystąpienia poważnego krwawienia w porównaniu do placebo (RR = 1,74; 95%CI: 0,82; 3,68).

W przypadku stosowania **LMWH** dla głównych punktów końcowych zaobserwowano o 38% mniej zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z placebo lub brakiem stosowania profilaktyki antykoagulacyjnej (RR = 0,62; 95%CI: 0,46; 0,83), jednakże potencjalnym kosztem wyższego o 63% ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia (RR = 1,63; 95%CI: 1,12; 2,35).

Analiza podgrup w zależności od typu nowotworu, zgodnie z dostępnymi danymi (tj. dla niedrobnokomórkowego raka płuca i zaawansowanego raka trzustki), wykazała brak istotnych odchyleń od ww. wyników.

Wyniki przedstawione dla drugorzędowych PK wskazują, że stosowanie **heparyn drobnocząsteczkowych** prawdopodobnie zmniejsza ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej (RR = 0,60; 95%CI: 0,42; 0,88), symptomatycznej zakrzepicy żył głębokich (RR = 0,48; 95%CI: 0,35; 0,67), wszelkich zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR = 0,57; 95%CI: 0,46; 0,71) oraz VTE wykrywanych przypadkowo podczas badań niezleczanych ze względu na zakrzepicę (RR = 0,63; 95%CI: 0,40; 0,99), a także prawdopodobnie zmniejsza śmiertelność całkowitą w rocznym horyzoncie (RR = 0,94; 95%CI: 0,83; 1,07). Dodatkowo oszacowano, że stosowanie **LMWH** wiąże się z około trzykrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych krwawień w porównaniu z brakiem profilaktyki przeciwzakrzepowej (RR = 3,40; 95%CI: 1,20; 9,63).

Autorzy przeglądu wskazują, że wyniki dla pozostałych leków stosowanych w profilaktyce przeciwzakrzepowej, a także wskazań terapeutycznych należy przyjmować jako dane wstępne, dla których wymagane jest prowadzenie dalszych badań wysokiej jakości. W szczególności autorzy wskazują na stosowanie oraz

dawkowanie **LMWH** u pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim i pacjentów ze niewydolnością nerek, w przypadku których niska liczba zdarzeń w porównywanych grupach miała negatywny wpływ na weryfikację istotności statystycznej przedstawionych oszacowań.

Ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest heterogeniczność części wyników, szczególnie w przypadku punktów oceny, dla których liczba analizowanych pacjentów była zróżnicowana w zależności od badania.. Dodatkowo, na wnioski wpływają ograniczenia poszczególnych badań włączonych do przeglądu systematycznego, między innymi: jakość oraz dokładność raportowanych danych, liczba stwierdzonych zdarzeń czy też mała liczba pacjentów w poszczególnych podgrupach (w zakresie stratyfikacji dla poszczególnych nowotworów, grup ryzyka, stosowanej chemioterapii).

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.

W badaniu Cosgrove 2019 przeprowadzono ocenę stosowania LMWH, UFH oraz fondaparynyksu w ramach terapii pomostowej u pacjentów korzystających z mechanicznego urządzenia wspomagającego krążenie krwi, u których utrzymanie terapeutycznego poziomu INR przy stosowaniu antagonistów witaminy K (VKA) jest utrudnione.

W badaniu wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu utrzymywania wskaźnika koagulacji (CI) w przyjętej normie pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (odpowiednio 61,4%, 61,3% i 60% dla UFH, LMWH i fondaparynyksu). Między technologiami zaobserwowano różnice w zakresie utrzymania docelowego poziomu CI – w przypadku heparyny niefrakcjonowanej na poziomie normy, natomiast w przypadku enoksaparyny i fondaparynyksu – do poziomu efektu hipokoagulacyjnego. Równocześnie nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi technologiami.

Ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest jej retrospektywny charakter oraz mała próba (29 osób, 46 cykli pomostowania, 3 ramiona, niejednolita alokacja), co nie pozwala na przeprowadzenie oceny statystycznej o odpowiedniej sile dla wskazanych punktów końcowych.

Podsumowanie

Przeprowadzona analiza dowodów naukowych miała na celu aktualizację informacji pozyskanych w ramach opracowania OT.4321.9.2018. Dla części analizowanych wskazań, tj:

- zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- 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.
- 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:
 - powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA,
 - częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR,
 - obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR,
 - nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA

odnaleziono przeglądy systematyczne oraz inne dowody spełniające kryteria włączenia do analizy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania **heparyn drobnocząsteczkowych** w leczeniu odpowiadających im stanów chorobowych. Wyniki przedstawione w publikacjach są zbieżne z wynikami badań przedstawionymi w opracowaniu z 2018 roku dla tożsamyh wskazań.

Odnalezione dowody, nowe względem opracowania OT.4321.9.2018, potwierdzają skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania **LMWH** w odpowiednich wskazaniach i nie wpływają na zmianę wnioskowania.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Cosgrove 2019	Cosgrove R, Basken R, Smith R, Hsu C, Kazui T, Martinez B et al. Anticoagulant Bridge Comparison in Mechanical Circulatory Support Patients. <i>ASAIO Journal</i> . 2019;65(1):54-58.
Faustino 2020	Faustino E, Shabanova V, Raffini L, Kandil S, Li S, Pinto M et al. Efficacy of Early Prophylaxis Against Catheter-Associated Thrombosis in Critically Ill Children: A Bayesian Phase 2b Randomized Clinical Trial*. <i>Critical Care Medicine</i> . 2020;49(3):e235-e246.
Pelland-Marcotte 2020	Pelland-Marcotte M, Amiri N, Avila M, Brandão L. Low molecular weight heparin for prevention of central venous catheter-related thrombosis in children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2020;.
Rutjes 2020	Rutjes A, Porreca E, Candeloro M, Valeriani E, Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2020;.
Shi 2021	Shi T, Gu Z, Diao Q. Meta-analysis on aspirin combined with low-molecular-weight heparin for improving the live birth rate in patients with antiphospholipid syndrome and its correlation with d-dimer levels. <i>Medicine</i> . 2021;100(25):e26264.

Rekomendacje kliniczne

AHA/ACC 2020	Otto C, Nishimura R, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Gentile F et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. <i>Circulation</i> . 2021;143(5).
ASCO 2019	Key N, Khorana A, Kuderer N, Bohlke K, Lee A, Arcelus J et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2020;38(5):496-520.
ESC/PTK 2019	Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E et al. Wytuczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). <i>Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)</i> , 2020,78(I):10-87.
EULAR 2019	Tektonidou M, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward M. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. <i>RMD Open</i> . 2019;5(1):e000924.
ISTH 2020_LAC_aPS	Devreese K, Groot P, Laat B, Erkan D, Favaloro E, Mackie I et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2020;18(11):2828-2839.
ISTH 2020_ACP	Wang T, Zwicker J, Ay C, Pabinger I, Falanga A, Antic D et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2019;17(10):1772-1778.
ISTH 2020_AF+C	Delluc A, Wang T, Yap E, Ay C, Schaefer J, Carrier M et al. Anticoagulation of cancer patients with non-valvular atrial fibrillation receiving chemotherapy: Guidance from the SSC of the ISTH. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2019;17(8):1247-1252.
ISTH 2020_aPS	Zuily S, Cohen H, Isenberg D, Woller S, Crowther M, Dufrost V et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2020;18(9):2126-2137.

Inne

ChPL Fragmin	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8196/characteristic [data aktualizacji: 02.10.2020; data dostępu: 22.09.2021 r.]
ChPL Clexane	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1486/characteristic [data aktualizacji: 05/2020; data dostępu: 22.09.2021 r.]
ChPL Clexane Forte	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/10342/characteristic [data aktualizacji: 05/2020; data dostępu: 22.09.2021 r.]
ChPL Losmina	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/38738/characteristic [data aktualizacji: 2019-12-18; data dostępu: 22.09.2021 r.]
ChPL Neoparin	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36449/characteristic [data aktualizacji: 07/05/2021; data dostępu: 22.09.2021 r.]

ChPL Neoparin Forte	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39452/characteristic [data aktualizacji: 07/05/2021; data dostępu: 22.09.2021 r.]
ChPL Fraxiparine	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7535/characteristic [data aktualizacji: b.d.; data dostępu: 22.09,2021 r.]
ChPL Fraxodi	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9782/characteristic [data aktualizacji: b.d.; data dostępu: 22.09.2021 r.]
Cochrane Handbook ver. 6.2	Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Rader T, Shokraneh F, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston MS, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook .

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających dalteparynę sodową, enoksaparynę sodową, nadroparynę wapniową finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych								
<i>Dalteparinum natricum</i>								
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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	41,15
<i>Enoxaparinum natricum</i>								
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990048328	47,97	50,37	58,04	40,17	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	42,88
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990774920	265,39	278,66	295,47	200,83	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	88,85
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.	05909991379001	156,60	164,43	181,24	181,24	ryczałt	5,33
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.	05909991378783	31,32	32,89	40,56	40,17	ryczałt	3,59
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.	05909991379186	62,64	65,77	77,16	77,16	ryczałt	3,20
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.	05909991379100	93,96	98,66	112,33	112,33	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.	05909991378943	125,28	131,54	146,93	146,93	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	4,27
Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.	05906395161126	194,40	204,12	221,79	221,79	ryczałt	6,40
Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.	05906395161164	243,00	255,15	274,11	274,11	ryczałt	8,00
<i>Nadroparinum calcicum</i>								
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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	80,11

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 09.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#164	Search: #150 and #160 Filters: English, Polish, from 2018/11/20 - 2021/7/9	377
#163	Search: #150 and #160 Filters: English, from 2018/11/20 - 2021/7/9	377
#162	Search: #150 and #160 Filters: from 2018/11/20 - 2021/7/9	385
#161	Search: #150 and #160	3 289
#160	Search: #158 not #159	1 627 915
#159	Search: animals [mh] NOT humans [mh]	4 858 855
#158	Search: #151 or #152 or #153 or #154 or #155 or #156 or #157	1 770 041
#157	Search: trial* [ti]	323 782

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#156	Search: random* [tiab]	1 237 674
#155	Search: clinical trials as topic [mesh: noexp]	360 425
#154	Search: placebo [tiab]	225 743
#153	Search: randomized [tiab]	571 923
#152	Search: controlled clinical trial [pt]	627 756
#151	Search: randomized controlled trial [pt]	538 344
#150	Search: #111 and #149	11 740
#149	Search: #116 or #128 or #138 or #148	19 997
#148	Search: #139 or #140 or #141 or #142 or #143 or #144 or #145 or #146 or #147	915
#147	Search: CY216[tiab]	20
#146	Search: CY 216[tiab]	72
#145	Search: Fraxiparine[tiab]	135
#144	Search: Fraxiparin[tiab]	107
#143	Search: Calcium, Nadroparin[tiab]	18
#142	Search: Nadroparin Calcium[tiab]	74
#141	Search: Nadroparine[tiab]	50
#140	Search: Nadroparin[tiab]	447
#139	Search: Nadroparin[MeSH Terms]	493
#138	Search: #129 or #130 or #131 or #132 or #133 or #134 or #135 or #136 or #137	5 827
#137	Search: EMT 966[tiab]	1
#136	Search: Clexane[tiab]	134
#135	Search: LovenoX[tiab]	149
#134	Search: EMT 967[tiab]	1
#133	Search: PK10169[tiab]	5
#132	Search: PK 10169[tiab]	38
#131	Search: PK 10,169[tiab]	1
#130	Search: Enoxaparin[tiab]	4 661
#129	Search: Enoxaparin[MeSH Terms]	3 611
#128	Search: #117 or #118 or #119 or #120 or #121 or #122 or #123 or #124 or #125 or #126 or #127	1 626
#127	Search: Fragmine[tiab]	6
#126	Search: Fragmin[tiab]	374
#125	Search: Sodium, Dalteparin[tiab]	6
#124	Search: Dalteparin Sodium[tiab]	82
#123	Search: Kabi2165[tiab]	2
#122	Search: Kabi 2165[tiab]	41
#121	Search: FR860[tiab]	11
#120	Search: FR 860[tiab]	12
#119	Search: Tedelparin[tiab]	7
#118	Search: Dalteparin[tiab]	1 039
#117	Search: Dalteparin[MeSH Terms]	906
#116	Search: #112 or #113 or #114 or #115	18 460
#115	Search: Low Molecular Weight Heparin[tiab]	11 159
#114	Search: LMWH[tiab]	5 263
#113	Search: Heparin, Low-Molecular-Weight[tiab]	427
#112	Search: Heparin, Low-Molecular-Weight[MeSH Terms]	13 149
#111	Search: #87 or #92 or #106 or #110	4 700 765
#110	Search: #107 or #108 or #109	33 197
#109	Search: Hypercoagulabilit*[tiab]	5 007
#108	Search: Thrombophilia*[tiab]	6 611
#107	Search: thrombophilia[MeSH Terms]	26 196
#106	Search: #93 or #105	91 231
#105	Search: #100 or #101 or #102 or #103 or #104	80 650
#104	Search: #94 and #95 and #99	9 085
#103	Search: #94 and #95 and #98	361
#102	Search: #95 and #96 and #97	24
#101	Search: #95 and #96	1 876
#100	Search: #94 and #95	79 332
#99	Search: Paroxysmal[tiab]	28 992

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#98	Search: Familial[tiab]	114 873
#97	Search: Persistent[tiab]	241 294
#96	Search: Auricular[tiab]	11 510
#95	Search: Fibrillation*[tiab]	103 761
#94	Search: atrial[tiab]	169 846
#93	Search: atrial fibrillation[MeSH Terms]	60 044
#92	Search: #88 or #91	34 075
#91	Search: #2 and #89 and #90	28 545
#90	Search: coronary[tiab]	417 702
#89	Search: acute[tiab]	1 276 985
#88	Search: acute coronary syndrome[MeSH Terms]	17 234
#87	Search: #8 or #15 or #19 or #30 or #40 or #86	4 563 337
#86	Search: #66 and #84 and #85	7
#85	Search: #46 or #53	1 066 129
#84	Search: #67 or #83	157 780
#83	Search: #77 and #82	50 358
#82	Search: #78 or #79 or #80 or #81	1 174 074
#81	Search: Prosthesis[tiab]	68 734
#80	Search: replacement[tiab]	265 925
#79	Search: implant*[tiab]	428 770
#78	Search: transplant*[tiab]	502 222
#77	Search: #57 and #76	108 812
#76	Search: #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75	869 311
#75	Search: Aortic[tiab]	229 554
#74	Search: Pulmonary[tiab]	574 523
#73	Search: Semilunar[tiab]	1 884
#72	Search: mitral[tiab]	73 582
#71	Search: Bicuspid[tiab]	5 195
#70	Search: Tricuspid[tiab]	23 624
#69	Search: Atrioventricular[tiab]	30 078
#68	Search: Heart Valve Prosthesis Implantation[MeSH Terms]	30 242
#67	Search: #54 or #60	138 866
#66	Search: #41 or #65	7 753
#65	Search: #63 and #64	7 674
#64	Search: #61 or #62	101 340
#63	Search: therapy[tiab]	2 055 357
#62	Search: bridging[tiab]	39 488
#61	Search: bridge[tiab]	65 311
#60	Search: #55 and #56 and #59	25 863
#59	Search: #57 or #58	158 419
#58	Search: valvular[tiab]	29 046
#57	Search: valve[tiab]	141 815
#56	Search: disease*[tiab]	4 253 124
#55	Search: heart[tiab]	885 830
#54	Search: valvular heart disease[MeSH Terms]	124 987
#53	Search: #47 or #52	134 246
#52	Search: #48 and #51	129 548
#51	Search: #49 or #50	1 246 996
#50	Search: women[tiab]	1 052 359
#49	Search: woman[tiab]	237 349
#48	Search: pregnant[tiab]	192 858
#47	Search: pregnant woman[MeSH Terms]	10 042
#46	Search: #42 or #43 or #44 or #45	1 052 874
#45	Search: Pregnancies[tiab]	91 489
#44	Search: gestation[tiab]	124 235
#43	Search: pregnancy[tiab]	428 804
#42	Search: pregnancy[MeSH Terms]	927 800
#41	Search: Bridging Anticoagulation[tiab]	162

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#40	Search: #31 or #36 or #37 or #38 or #39	4 456 727
#39	Search: malignanc*[tiab]	266 512
#38	Search: cancer*[tiab]	1 948 019
#37	Search: tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]	1 814 484
#36	Search: #32 and #35	83 886
#35	Search: #33 or #34	559 188
#34	Search: benign[tiab]	235 913
#33	Search: malignant[tiab]	397 297
#32	Search: neoplas*[tiab]	416 736
#31	Search: neoplasm[MeSH Terms]	3 500 757
#30	Search: #20 or #21 or #29	113 946
#29	Search: #27 and #28	85 998
#28	Search: #24 or #25 or #26	190 426
#27	Search: #22 or #23	384 901
#26	Search: thromboembolism[tiab]	43 426
#25	Search: Phlebothrombos*[tiab]	560
#24	Search: Thrombos*[tiab]	161 766
#23	Search: vein[tiab]	197 592
#22	Search: venous[tiab]	232 659
#21	Search: vein thrombosis[MeSH Terms]	56 559
#20	Search: venous thromboembolism[MeSH Terms]	12 391
#19	Search: #16 or #18	3 720
#18	Search: #13 and #17	3 354
#17	Search: protein c[tiab]	17 976
#16	Search: protein C deficiency[MeSH Terms]	1 571
#15	Search: #9 or #14	2 834
#14	Search: #10 and #13	2 543
#13	Search: #11 or #12	355 772
#12	Search: Deficienc*[tiab]	355 448
#11	Search: Hereditary Thrombophilia[tiab]	434
#10	Search: Protein S[tiab]	17 919
#9	Search: protein S deficiency[MeSH Terms]	1 203
#8	Search: #1 or #7	12 425
#7	Search: #2 and #6	10 857
#6	Search: #3 or #4 or #5	16 247
#5	Search: Anti-Phospholipid[tiab]	1 395
#4	Search: Hughes[tiab]	1 930
#3	Search: antiphospholipid[tiab]	14 424
#2	Search: syndrome[tiab]	982 317
#1	Search: Antiphospholipid syndrome[MeSH Terms]	8 514

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 09.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Randomized controlled trial/	664554
2	Controlled clinical trial/	463653
3	random\$.ti,ab.	1680114
4	randomization/	91106
5	intermethod comparison/	272731
6	placebo.ti,ab.	325810
7	(compare or compared or comparison).ti.	540613
8	((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab.	2325874
9	(open adj label).ti,ab.	88439
10	((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab.	245877
11	double blind procedure/	185363
12	parallel group\$1.ti,ab.	27721
13	(crossover or cross over).ti,ab.	111495

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
14	((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab.	357833
15	(assigned or allocated).ti,ab.	421918
16	(controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab.	382306
17	(volunteer or volunteers).ti,ab.	258463
18	human experiment/	548459
19	trial.ti.	332615
20	or/1-19	5437904
21	(random\$ adj samp\$ adj7 (cross section\$ or questionnaire\$1 or survey\$ or database\$1)).ti,ab. not (comparative study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or randomly assigned.ti,ab.)	8637
22	Cross-sectional study/ not (randomized controlled trial/ or controlled clinical study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or control group\$1.ti,ab.)	274207
23	((case adj control\$) and random\$) not randomi?ed controlled).ti,ab.	18629
24	(Systematic review not (trial or study)).ti.	179162
25	(nonrandom\$ not random\$).ti,ab.	17054
26	Random field\$.ti,ab.	2520
27	(random cluster adj3 samp\$).ti,ab.	1370
28	(review.ab. and review.pt.) not trial.ti.	901831
29	we searched.ab. and (review.ti. or review.pt.)	37306
30	update review.ab.	116
31	(databases adj4 searched).ab.	43667
32	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset\$1).ti. and animal experiment/	1112347
33	Animal experiment/ not (human experiment/ or human/)	2334272
34	or/21-33	3729863
35	20 not 34	4828824
36	exp antiphospholipid syndrome/	17860
37	syndrome.ti,ab,kw.	1315317
38	Antiphospholipid.ti,ab,kw.	21297
39	Hughes.ti,ab,kw.	2575
40	Anti-Phospholipid.ti,ab,kw.	2547
41	Anti Phospholipid.ti,ab,kw.	2547
42	38 or 39 or 40 or 41	25437
43	37 and 42	17382
44	exp protein S deficiency/	2854
45	Protein S.ti,ab,kw.	16161
46	Hereditary Thrombophilia.ti,ab,kw.	835
47	Deficienc*.ti,ab,kw.	463318
48	46 or 47	463937
49	45 and 48	3818
50	exp protein C deficiency/	3099
51	Protein C.ti,ab,kw.	25438
52	48 and 51	5168
53	exp venous thromboembolism/	165562
54	exp vein thrombosis/	136344
55	venous.ti,ab,kw.	326145
56	vein.ti,ab,kw.	280541
57	Thrombos*.ti,ab,kw.	236896
58	Phlebothrombos*.ti,ab,kw.	515
59	thromboembolism.ti,ab,kw.	64118
60	55 or 56	538108
61	57 or 58 or 59	276880
62	60 and 61	132017
63	exp neoplasm/	4734053
64	exp malignant neoplasm/	3669609
65	neoplas*.ti,ab,kw.	456849
66	malignant.ti,ab,kw.	524170
67	benign.ti,ab,kw.	322048

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
68	66 or 67	742993
69	65 and 68	112985
70	tumor*.ti,ab,kw.	2074626
71	cancer*.ti,ab,kw.	2748426
72	malignanc*.ti,ab,kw.	412680
73	65 or 69 or 70 or 71 or 72	4166245
74	Bridging Anticoagulation.ti,ab,kw.	259
75	exp pregnancy/	692175
76	pregnancy.ti,ab,kw.	529803
77	Pregnancies.ti,ab,kw.	129152
78	Gestation.ti,ab,kw.	167737
79	76 or 77 or 78	659186
80	exp pregnant woman/	89336
81	pregnant.ti,ab,kw.	254149
82	woman.ti,ab,kw.	306232
83	women.ti,ab,kw.	1425071
84	82 or 83	1679942
85	81 and 84	174568
86	exp valvular heart disease/	154704
87	heart.ti,ab,kw.	1210332
88	disease*.ti,ab,kw.	5677644
89	valve.ti,ab,kw.	195566
90	valvular.ti,ab,kw.	46378
91	89 or 90	222608
92	87 and 88 and 91	43217
93	bridge.ti,ab,kw.	78757
94	bridging.ti,ab,kw.	44126
95	therapy.ti,ab,kw.	2860274
96	93 or 94	118725
97	95 and 96	14946
98	74 or 97	15078
99	86 or 92	173684
100	75 or 79 or 80 or 85	972972
101	exp heart valve replacement/	60681
102	valve.ti,ab,kw.	195566
103	Atrioventricular.ti,ab,kw.	35847
104	Tricuspid.ti,ab,kw.	37636
105	Bicuspid.ti,ab,kw.	8078
106	mitral.ti,ab,kw.	98327
107	Semilunar.ti,ab,kw.	1735
108	Pulmonary.ti,ab,kw.	752848
109	Aortic.ti,ab,kw.	307380
110	103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109	1132744
111	102 and 110	152358
112	transplant*.ti,ab,kw.	747320
113	implant*.ti,ab,kw.	581109
114	replacement.ti,ab,kw.	360260
115	Prosthesis.ti,ab,kw.	81314
116	112 or 113 or 114 or 115	1635526
117	111 and 116	77085
118	99 or 117	215209
119	98 and 100 and 118	18
120	exp acute coronary syndrome/	63761
121	acute.ti,ab,kw.	1761176
122	coronary.ti,ab,kw.	595866
123	37 and 121 and 122	53068
124	exp atrial fibrillation/	85867
125	atrial.ti,ab,kw.	262744

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
126	Fibrillation*.ti,ab,kw.	172529
127	Auricular.ti,ab,kw.	11271
128	Persistent.ti,ab,kw.	338498
129	Familial.ti,ab,kw.	149806
130	Paroxysmal.ti,ab,kw.	43993
131	125 and 126	141255
132	126 and 127	616
133	126 and 127 and 128	24
134	125 and 126 and 129	653
135	125 and 126 and 130	18826
136	131 or 132 or 133 or 134 or 135	141634
137	124 or 136	162408
138	exp thrombophilia/	14350
139	Thrombophilias.ti,ab,kw.	1309
140	Hypercoagulabilit*.ti,ab,kw.	7852
141	138 or 139 or 140	21811
142	36 or 43	21592
143	44 or 49	4813
144	50 or 52	6194
145	53 or 54 or 62	258306
146	63 or 64 or 73	5676149
147	120 or 123	77866
148	119 or 137 or 141 or 142 or 143 or 144 or 145 or 146 or 147	6105448
149	exp dalteparin/	7999
150	Dalteparin.ti,ab,kw.	1749
151	Tedelparin.ti,ab,kw.	9
152	FR 860.ti,ab,kw.	15
153	Kabi 2165.ti,ab,kw.	40
154	Dalteparin Sodium.ti,ab,kw.	125
155	Fragmin.ti,ab,kw.	455
156	Fragmine.ti,ab,kw.	8
157	149 or 150 or 151 or 152 or 153 or 154 or 155 or 156	8230
158	exp enoxaparin/	27420
159	Enoxaparin.ti,ab,kw.	8941
160	PK 10,169.ti,ab,kw.	2
161	PK 10169.ti,ab,kw.	34
162	EMT 967.ti,ab,kw.	1
163	Lovenox.ti,ab,kw.	456
164	Clexane.ti,ab,kw.	326
165	EMT 966.ti,ab,kw.	1
166	158 or 159 or 160 or 161 or 162 or 163 or 164 or 165	27942
167	exp nadroparin/	4828
168	Nadroparin.ti,ab,kw.	791
169	Nadroparine.ti,ab,kw.	82
170	Nadroparin Calcium.ti,ab,kw.	119
171	Fraxiparin.ti,ab,kw.	137
172	Fraxiparine.ti,ab,kw.	191
173	CY 216.ti,ab,kw.	79
174	167 or 168 or 169 or 170 or 171 or 172 or 173	4969
175	157 or 166 or 174	34130
176	148 and 175	21847
177	35 and 176	4767
178	limit 177 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2018 - 2021")	586

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Dalteparin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	777
#2	MeSH descriptor: [Nadroparin] explode all trees	133
#3	(Nadroparin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	328
#4	MeSH descriptor: [Nadroparin] explode all trees	133
#5	(Enoxaparin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2377
#6	MeSH descriptor: [Enoxaparin] explode all trees	725
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	3304
#8	MeSH descriptor: [Antiphospholipid Syndrome] explode all trees	92
#9	(syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	97835
#10	(antiphospholipid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	489
#11	(Hughes):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	135
#12	(Anti-Phospholipid):ti,ab,kw	46
#13	#10 or #11 or #12	628
#14	#9 and #13	370
#15	#8 or #14	370
#16	MeSH descriptor: [Protein S Deficiency] explode all trees	5
#17	(Protein S):ti,ab,kw	10148
#18	(Hereditary Thrombophilia):ti,ab,kw	26
#19	(Deficienc*):ti,ab,kw	24164
#20	#18 or #19	24183
#21	#17 and #20	447
#22	#16 or #21	447
#23	MeSH descriptor: [Protein C Deficiency] explode all trees	10
#24	(protein c):ti,ab,kw	29163
#25	#20 and #24	1175
#26	#23 or #25	1175
#27	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees	701
#28	(venous):ti,ab,kw	27845
#29	vein	21382
#30	(Thrombos*):ti,ab,kw	18922
#31	(Phlebothrombos*):ti,ab,kw	19
#32	(thromboembolism):ti,ab,kw	7987
#33	#28 or #29	42065
#34	#30 or #31 or #32	23928
#35	#33 and #34	12059
#36	#27 or #35	12059
#37	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	82548
#38	(neoplas*):ti,ab,kw	85218
#39	(malignan*):ti,ab,kw	27281
#40	(benign):ti,ab,kw	10918
#41	#39 or #40	34946
#42	#38 and #41	13050
#43	(tumor*):ti,ab,kw	67883
#44	(tumour*):ti,ab,kw	12610
#45	(cancer*):ti,ab,kw	169877
#46	(malignanc*):ti,ab,kw	12077
#47	#37 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46	225404
#48	(Bridging Anticoagulation):ti,ab,kw	119
#49	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	22820
#50	(pregnanc*):ti,ab,kw	61155
#51	(gestation):ti,ab,kw	12102
#52	#49 or #50 or #51	64688
#53	MeSH descriptor: [Pregnant Women] explode all trees	337
#54	(pregnant):ti,ab,kw	22592
#55	(woman):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	158978
#56	#54 and #55	18482

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#57	#53 or #56	18482
#58	MeSH descriptor: [Heart Valve Diseases] explode all trees	2155
#59	(heart):ti,ab,kw	150010
#60	(disease*):ti,ab,kw	444145
#61	(valve):ti,ab,kw	8534
#62	(valvular):ti,ab,kw	1988
#63	#61 or #62	9835
#64	#59 and #60 and #63	3057
#65	(bridge):ti,ab,kw	1826
#66	(bridging):ti,ab,kw	1420
#67	(therapy):ti,ab,kw	716044
#68	#65 or #66	3126
#69	#67 and #68	1425
#70	#48 or #69	1443
#71	#58 or #64	4355
#72	MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis Implantation] explode all trees	805
#73	(Atrioventricular):ti,ab,kw	1926
#74	(Tricuspid):ti,ab,kw	918
#75	(Bicuspid):ti,ab,kw	851
#76	(mitral):ti,ab,kw	3046
#77	(Semilunar):ti,ab,kw	42
#78	(Pulmonary):ti,ab,kw	53749
#79	(Aortic):ti,ab,kw	10062
#80	#73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79	67422
#81	#61 and #80	5607
#82	(transplant*):ti,ab,kw	39622
#83	(implant*):ti,ab,kw	37865
#84	(replacement):ti,ab,kw	31144
#85	(Prosthesis):ti,ab,kw	12407
#86	#82 or #83 or #84 or #85	106703
#87	#81 and #86	3061
#88	#71 or #87	5902
#89	#52 or #57	69329
#90	#69 and #88 and #89	1
#91	MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	2118
#92	(acute):ti,ab,kw	144728
#93	(coronary):ti,ab,kw	59489
#94	#9 and #92 and #93	7837
#95	#91 or #94	7837
#96	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees	4811
#97	(atrial):ti,ab,kw	18161
#98	(Fibrillation*):ti,ab,kw	15216
#99	(Auricular):ti,ab,kw	1541
#100	(Persistent):ti,ab,kw	22306
#101	(Familial):ti,ab,kw	3738
#102	(Paroxysmal):ti,ab,kw	3240
#103	#97 and #98	13381
#104	#98 and #99	70
#105	#98 and #99 and #100	5
#106	#98 and #99 and #101	0
#107	#98 and #99 and #102	11
#108	#103 or #104 or #105 or #106 or #107	13385
#109	#96 or #108	13385
#110	MeSH descriptor: [Thrombophilia] explode all trees	364
#111	(thrombophili*):ti,ab,kw	524
#112	(Hypercoagulabilit*):ti,ab,kw	412
#113	#110 or #111 or #112	1088
#114	#15 or #22 or #26 or #36 or #47 or #90 or #95 or #109 or #113	256517

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#115	#7 and #114	2168
#116	#115 with Cochrane Library publication date Between Nov 2018 and Jul 2021, in Cochrane Reviews, Trials	692