



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Bisoprolol
we wskazaniu
pozarejestacyjnym:
**tachyarytmie nadkomorowe –
u pacjentów powyżej 6 r. ż.**

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

Raport nr: OT.4221.39.2022
Aneks do raportu nr: OT.4321.39.2019

Data ukończenia: 15 września 2022 r.

Wykaz wybranych skrótów

ACC	ang. <i>American College of Cardiology</i>
ACE	enzym konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme</i>)
AEPC	Association for European Paediatric and Congenital Cardiology
AF	migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	ang. <i>American Heart Association</i>
AIWS	Alice in Wonderland Syndrome
APHRS	Asia Pacific Heart Rhythm Society
ASPC	American Society for Preventive Cardiology
AT	częstoskurczu przedsionkowego (ang. <i>atrial tachycardia</i>)
BO	bisoprolol w postaci doustnej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DC	kardiowersja elektryczna (direct current – prąd stały)
EEG	elektroencefalografia
EHRA	ang. <i>European Heart Rhythm Association</i>
ETT	elektrokardiograficzne testy wysiłkowe (ang. <i>exercise tolerance testing</i>)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i>
HRS	ang. <i>Heart Rhythm Society</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NYHA	New York Heart Association
TLOC	przejściowe utraty świadomości (ang. <i>transient loss of consciousness</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RP	Rada Przejrzystości
SVT	częstoskurcz nadkomorowy (ang. <i>supraventricular tachycardia</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TP	system transdermalny podawania leku (ang. <i>transdermal patch</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VT	częstoskurcz komorowy (ang. <i>ventricular tachycardia</i>)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości	5
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.2. Opis badań włączonych do analizy	8
3.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	8
3.4. Omówienie wyników badań.....	11
4. Źródła.....	12
5. Załączniki.....	13
5.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	13
5.2. Wcześniejsze opracowania Agencji	15
5.3. Strategia wyszukiwania publikacji	15

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.39.2019, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 337/2019 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej bisoprolol we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 r. ż.

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

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

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Wskazanie rejestracyjne leków zawierających substancję czynną bisoprolol (Sobycor, Bicardef, Bisoprolol VP, Bisoratio, Corectin, Coronal), obejmuje zgodnie z ChPL: leczenie nadciśnienia tętniczego, leczenie choroby niedokrwiennej serca (dławicy piersiowej), leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory.

Powyższe leki refundowane są 'we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji' oraz dodatkowo w zakresie wskazań pozarejestracyjnych obejmujących: '**tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia**'.

Tabela 1. Wskazania rejestracyjne (refundowanych) produktów leczniczych zawierających bisoprolol.

Wskazania rejestracyjne:	Niewydolności serca	Nadciśnienie tętnicze	Dławica piersiowa
Sobycor	Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca z osłabieniem czynności skurczowej lewej komory w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE), lekami moczopędnymi i ewentualnie glikozydami naparstnicy.	Leczenie nadciśnienia tętniczego.	Leczenie choroby niedokrwiennej serca (dławicy piersiowej).
Bicardef		Nadciśnienie tętnicze.	Choroba niedokrwienności serca (angina pectoris).
Bisoprolol VP		Nadciśnienie tętnicze.	Przewlekła, stabilna choroba wieńcowa.
Bisoratio 2,5 mg	Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory serca, w skojarzeniu z inhibitorami ACE i lekami moczopędnymi a także, w razie konieczności, z glikozydami nasercowym		
Bisoratio 5mg/10mg	Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w ocenie echokardiograficznej) w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz – w razie konieczności – glikozydami nasercowymi.	Leczenie nadciśnienia tętniczego (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi).	Leczenie przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej.
Corectin 2,5 mg	Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory.		
Corectin 5/10 mg	Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z osłabioną czynnością skurczową lewej komory, w skojarzeniu z inhibitorami ACE i lekami moczopędnymi oraz, w razie konieczności, z glikozydami naparstnicy.	Nadciśnienie tętnicze.	Dławica piersiowa.
Coronal		Nadciśnienie tętnicze.	Dławica piersiowa.

1.1. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości

Dotychczas oceniana technologia była przedmiotem prac Rady Przejrzystości trzykrotnie, opinie przedstawiono skróto w poniższej tabeli.

Tabela 2. Dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości dotyczące ocenianych technologii

Stanowiska	Przedmiot zlecenia, Opinia													
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 337/2019 z dnia 21 października 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną bisoprololum we wskazaniu pozarejestryjnym: tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 r.ż</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wymieniona substancja czynna została pozytywnie zaopiniowana przez Radę Przejrzystości 21 listopada 2016 r. (ORP nr 341/2016). W odnalezionych wytycznych europejskich i amerykańskich z 2019 r. nie jest wymieniony bisoprolol. Obydwie wytyczne wymieniają (i rekomendują) stosowanie betablokerów (grupa do której należy bisoprolol) w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych. Beta-adrenolityki mają udowodnioną skuteczność, między innymi jako leki hamujące pobudzenie układu adrenergicznego. Stosowane są bardzo często w zakresie wymienionych wyżej wskazań off-label u osób dorosłych, przede wszystkim, ale nie wyłącznie, w kontroli częstotliwości rytmu serca u chorych z migotaniem przedsionków. Od czasu wydania poprzedniej opinii nie ukazały się żadne istotne publikacje mogące mieć wpływ na zmianę jej treści. Rekomendacja odnosząca się do możliwości stosowania bisoprololu w populacji dziecięcej oparta jest na uprzedniej opinii konsultanta krajowego ds. kardiologii dziecięcej, z której wynika praktyczna zasadność zastosowania bisoprololu w przedmiotowym wskazaniu także u dzieci powyżej 6 roku życia</p>													
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną bisoprololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego zgodnie z poniższą tabelą.</p> <table border="1" data-bbox="411 869 1417 1301"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 869 564 931">Substancja czynna</th> <th data-bbox="564 869 1254 931">Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN</th> <th data-bbox="1254 869 1417 931">Wskazanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 931 564 994" rowspan="8">Bisoprololum</td> <td data-bbox="564 931 1254 994">Bisoratio 10, tabl., 10 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909991015114</td> <td data-bbox="1254 931 1417 1301" rowspan="8">tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 994 1254 1034">Bisoratio 5, tabl., 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909991015015</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1034 1254 1095">Coronal 10, tabl. powl., 10 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633852</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1095 1254 1155">Coronal 5, tabl. powl., 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633791</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1155 1254 1196">Sobycor, tabl. powl., 5 mg , 30 tabl. , 5909991097400</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1196 1254 1236">Sobycor, tabl. powl., 5 mg , 60 tabl. , 5909991097448</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1236 1254 1276">Sobycor, tabl. powl., 10 mg , 30 tabl. , 5909991097523</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1276 1254 1301">Sobycor, tabl. powl., 10 mg , 60 tabl. , 5909991097554</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Treść aktualnej opinii jest zgodna z opinią Rady nr 319/2014 z dnia 14 listopada 2014 roku. Beta-adrenolityki mają udowodnioną skuteczność, między innymi jako leki hamujące pobudzenie układu adrenergicznego. Stosowane są bardzo często w zakresie wymienionych wyżej wskazań off-label u osób dorosłych, przede wszystkim, ale nie wyłącznie, w kontroli częstotliwości rytmu serca u chorych z migotaniem przedsionków. Od czasu wydania poprzedniej opinii nie ukazały się żadne istotne publikacje mogące mieć wpływ na zmianę jej treści. Rekomendacja odnosząca się do możliwości stosowania bisoprololu w populacji dziecięcej oparta jest na opinii konsultanta krajowego ds. kardiologii dziecięcej, z której wynika praktyczna zasadność zastosowania bisoprololu w przedmiotowym wskazaniu także u dzieci powyżej 6 roku życia.</p>	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie	Bisoprololum	Bisoratio 10, tabl., 10 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909991015114	tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia	Bisoratio 5, tabl., 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909991015015	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633852	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633791	Sobycor, tabl. powl., 5 mg , 30 tabl. , 5909991097400	Sobycor, tabl. powl., 5 mg , 60 tabl. , 5909991097448	Sobycor, tabl. powl., 10 mg , 30 tabl. , 5909991097523	Sobycor, tabl. powl., 10 mg , 60 tabl. , 5909991097554
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie												
Bisoprololum	Bisoratio 10, tabl., 10 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909991015114	tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia												
	Bisoratio 5, tabl., 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909991015015													
	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633852													
	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633791													
	Sobycor, tabl. powl., 5 mg , 30 tabl. , 5909991097400													
	Sobycor, tabl. powl., 5 mg , 60 tabl. , 5909991097448													
	Sobycor, tabl. powl., 10 mg , 30 tabl. , 5909991097523													
	Sobycor, tabl. powl., 10 mg , 60 tabl. , 5909991097554													
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 319/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną bisoprololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną bisoprololum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisoratio 10, tabl., 10, mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991015114; ▪ Bisoratio 5, tabl., 5, mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991015015; ▪ Coronal 10, tabl. powl., 10, mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633852 ; ▪ Coronal 5, tabl. powl., 5, mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633791; ▪ Sobycor, tabl. powl., 5, mg, 60 tabl., 5909991097448; ▪ Sobycor, tabl. powl., 10, mg, 30 tabl., 5909991097523; ▪ Sobycor, tabl. powl., 5, mg, 30 tabl., 5909991097400; ▪ Sobycor, tabl. powl., 10, mg, 60 tabl., 5909991097554. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Beta-adrenolityki mają udowodnioną skuteczność w przypadku pobudzenia układu adrenergicznego lub objawów niedokrwienia mięśnia sercowego, więc mają udowodnione działanie w kontroli częstotliwości rytmu</p>													

serca (zwalnianiu rytmu komór), szczególnie u chorych z migotaniem przedsionków (AF). Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania beta-adrenolityków, jako grupy, w leczeniu pacjentów z tachyarytmią nadkomorową, głównie AF, ostatnia AHA/ACC/HRS z 2014 r. Bisoprolol wymieniany jest w rekomendacjach AHA/ACC/HRS 2014, CCSAF 2011, ESC/EHRA 2010.

Nie zidentyfikowano rekomendacji odnoszących się do możliwości stosowania bisoprololu w populacji dziecięcej, ale z opinii konsultanta krajowego ds. kardiologii dziecięcej wynika, że bisoprolol, wprawdzie rzadko, ale jest w Polsce i na świecie stosowany w przedmiotowym wskazaniu u dzieci.

Jest to wyjątkowo selektywny beta-adrenolityk, coraz częściej preferowany spośród beta-adrenolityków u dorosłych z nadkomorową tachyarytmią i niewydolnością serca. U dzieci należy zachować szczególną ostrożność i rozpoczynać terapię od najmniejszych możliwych dawek”.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 17 sierpnia 2022 roku, w ramach aktualizacji raportu nr OT.4331.39.2019 przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia tachyarytmii nadkomorowych na stronach internetowych następujących organizacji kardiologicznych:

- European Society of Cardiology (ESC),
- Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC),
- American College of Cardiology (ACC),
- American Heart Association (AHA),
- Heart Rhythm Society (HRS),
- European Heart Rhythm Association (EHRA),
- Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS),
- American Society for Preventive Cardiology (ASPC).

Za datę odcięcia dla wyszukiwania przyjęto moment zakończenia prac nad raportami źródłowymi (tj. październik 2019 r.). W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- wytyczne kliniczne instytucji/systemu służby zdrowia w Wielkiej Brytanii NHS z 2022 roku, dotyczące postępowania z pacjentem >18 r.ż. w nadkomorowym częstoskurczu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Rekomendacja
NHS 2022 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne przedstawiają postępowanie z pacjentami poniżej 18 roku życia ze stwierdzonym częstoskurczem nadkomorowym.</p> <p>Wytyczne nie wymieniają bisoprololu.</p> <p>W przypadku stwierdzenia dysfunkcji serca u pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w kardiologii pediatrycznej rekomenduje się amiodaron – substancja wykazuje negatywne działanie wazoaktywne i może pogarszać stan układu sercowo-naczyniowego. Zalecane dawkowanie to wlew zaczynając od 25 mcg/kg/min przez 4 godziny, następnie zmniejszyć wlew 10-15 mcg/kg/min. • alternatywnie zalecane mogą być również beta-bloker; • +/- elektryczna kardiowersja DC. <p>Następnie w przypadku stwierdzenia: częstoskurczu nadkomorowego, opornego na adenozyne; niewydolności serca z kwasicy; zbliżającej się zapaści krążeniowo-oddechowej zaleca się wykonanie intubacji, przy uwzględnieniu stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiostabilnych środków indukcyjnych oraz • środków wazoaktywnych, w przypadku pogorszenia stanu podczas/po intubacji. <p>W ramach postępowania z pacjentem po wykonanej intubacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie kapnografii jest obowiązkowe w celu potwierdzenia umieszczenia rurki i ciągłego monitorowania końcowo-wydechowego stężenia CO₂; • należy potwierdzić pozycję ETT na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej; • zaleca się stosowanie rozluźniania mięśni u pacjenta; • przy prawidłowej kwasicy – ostrożnie podawać płynne bolusy 5-10ml/kg (idealnie zbilansowane izotoniczne krystaloidy) i dokładnie oceniać ponownie po każdym bolusie, rozważyć wsparcie wodorowęglanami i lekami wazoaktywnymi; • stałe wizyty u kardiologa dziecięcego <p><i>Siła i poziom dowodów: nie przedstawiono.</i></p>

DC - kardiowersja elektryczna (direct current – prąd stały), ETT – elektrokardiograficzne testy wysiłkowe (ang. exercise tolerance testing); NHS – National Health Service

W odnalezionych wytycznych brytyjskich, nie jest wymieniony bisoprolol. Wytyczne wymieniają (i rekomendują) stosowanie beta-blokerów (grupa, do której należy bisoprolol) w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej stosowania preparatów zawierających bisoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych u pacjentów powyżej 6 r.ż.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.08.2022 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto rok 2019, tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.39.2019. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: osoby w wieku powyżej 6 lat z tachyarytmią nadkomorową.

Interwencja: bisoprolol w postaci doustnej, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: związane ze skutecznością leczenia.

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

Metodyka: wyłączano doniesienia konferencyjne.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań o najwyższym poziomie wiarygodności, do których zaliczono przeglądy systematyczne. W razie ich braku, prowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia badań o niższym poziomie wiarygodności, do których w pierwszej kolejności zaliczono randomizowane badania z grupą kontrolną, następnie nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne oraz opisy przypadków.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań odnoszących się do stosowania bisoprolol w częstoskurczu nadkomorowym, o równej lub wyższej jakości niż przedstawione w raporcie OT.4321.39.2019. Odnaleziono 4 opisy przypadków, w których stosowano bisoprolol w postępowaniu u pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym lub występującym trzepotaniu przedsionków. Metodyka oraz wyniki tego badania zostały przedstawione w rozdziale 3.3. niniejszego raportu.

3.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa bisoprololu w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych u pacjentów powyżej 6 r.ż., stanowiące aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku (raport nr OT.4321.39.2019).

Tabela 4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – odnalezione dowody

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Panpruang 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak specjalnej dotacji od jakiegokolwiek agencji finansującej w sektorze publicznym, komercyjnym lub non-profit.</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Cel: opis przypadku pacjenta z licznymi epizodami makropsji oraz spotęgowanego widzenia stereoskopowego, z współistniejącym opornym na leczeniu częstoskurczem nadkomorowym. Interwencja: 5mg bisoprolol, 2000 mg/d lewetyracetamu (lek przeciwpadaczkowy)</p>	<p>Opis przypadku: 69-letni mieszkaniec Tajlandii, bez schorzeń podstawowych z licznymi epizodami przejściowych zaburzeń widzenia - makropsji (widzenie rzeczy większych niż są na prawdę), w tym spotęgowane widzenie stereoskopowe (przesadna głębia i szczegółowość postrzeganego przedmiotu). Objawy wzrokowe trwały kilka sekund i towarzyszyły im zaburzenia świadomości - nie reagował na inne osoby przez prawie minutę. Częstość wydarzeń wynosiła 2-3 razy dziennie przez kilka miesięcy oraz częściej tydzień przed przyjazdem do szpitala. Skarżył się na kołatanie serca jako „szybkie bicie serca” podczas zdarzeń. Podczas badań chory nie miał gorączki, nie stwierdzono przyspieszonego oddechu, był świadomy. Początkowo tętno wynosiło 68 uderzeń/min i było regularne, a ciśnienie krwi 120/70 mm Hg bez ortostatyki. Tętno serca były normalne, bez szmerów, a płuca były czyste podczas osłuchiwania. Nie zaobserwowano istotnych deficytów neurologicznych. Badania wielosystemowego nie była wykazały żadnych nieprawidłowości. 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG) zarejestrowany po zdarzeniu wykazał rytm zatokowy z częstością akcji serca 90 bpm w grupie szerokich, złożonych uderzeń z podejrzeniem nieutralowanego częstoskurczu komorowego (VT). Odnotowano prawidłowy odstęp QT i brak istotnej zmiany ST-T. W związku z tym pacjent został przyjęty na pośredni oddział kardiologiczny w celu monitorowania EKG. Podczas hospitalizacji obserwowano wielokrotne przejściowe utraty świadomości (TLOC), współistniejące z objawem syndromu Alicji w krainie czarów (ang. Alice in Wonderland Syndrome, AIWS). Telemetria w ciągu następnych 24 godzin wykazała samoograniczające się wielokrotne epizody częstoskurczu z wąskimi zespołami ze stopniowym przyspieszaniem, po którym następowało przyspieszenie, w którym jego maksymalne tętno wynosiło 161 bpm. Pochodzenie tachykardii można tłumaczyć zwiększoną automatyzacją serca w przypadku częstoskurczu zatokowego lub automatycznego ogniskowego częstoskurczu przedsionkowego (AT). Załamki P, które wyglądały podobnie do tych w normalnym rytmie zatokowym, wskazują na częstoskurcz zatokowy lub ogniskowe AT powstające w pobliżu węzła zatokowego. Interwencja i wyniki: W celu opanowania tych zaburzeń rytmu podano pięć miligramów bisoprololu. Często jednak odnotowywano objawy pacjenta i tachyarytmię. W ten sposób wykonano 30-minutową elektroencefalografię skalpu (EEG). U pacjenta wystąpił jeden epizod napadu z nagłym upośledzeniem świadomości trwający minutę. Później był w stanie przypomnieć sobie kilkusekundowe przednapadowe zaburzenia widzenia. W napadowym EEG wykazywał rytmiczną aktywność theta (4–5 Hz) nad prawą półkulą mózgu przez 40 s, której towarzyszyły artefakty glossokinetyczne. W okresach napadów wykryto również częstoskurcz zatokowy. MRI mózgu ujawniło liczne, dyskretne, niejednolite zmiany hiperintensywne T2W FLAIR obejmujące obustronną podkorową istotę białą, które reprezentują chorobę małych naczyń. Ostatecznie zdiagnozowano ogniskowe zaburzenia świadomości napady poznawcze i autonomiczne o nieznannej etiologii. Pacjent doświadczał nawracających epizodów stereotypowego TLOC z przed -napadową fazą makropsji, towarzyszącą epizodom tachyarytmii. Diagnostyka różnicowa obejmowała omdlenia konwulsyjne wywołane tachyarytmią. Jednak wszystkie zarejestrowane tachyarytmie (nieutralowany VT, AT i tachykardia zatokowa) nie mogłyby być przyczyną objawów neurologicznych pacjenta, w których jednocześnie wystąpiły nieprawidłowe zapisy EEG. Pacjent leczony był lekiem przeciwpadaczkowym (2000 mg dziennie lewetyracetamu) i 5 mg bisoprololu. Wszystkie objawy makropsji, wzmożonego widzenia stereoskopowego, TLOC i tachyarytmii stopniowo ustępowały w ciągu 4 tygodni. Nie było udokumentowanej tachyarytmii po odstawieniu bisoprololu.</p>
<p>Setiadi 2019 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Ty badania: Opis przypadku Cel badania: opis ciężarnej pacjentki z dusznościami oraz palpitacjami bez stwierdzonych wcześniej</p>	<p>Opis przypadku:</p>

	<p>chorób układu krążenia. W trakcie badania zdiagnozowano częstoskurcz nadkomorowy, obniżoną funkcję skurczową lewej komory oraz kardiomiopatię wywołaną tachykardią.</p> <p>Interwencja: Diltiazem dożylnie 15 mg, następnie 20 mg Kardiowersja dwufazowa Amioderon 150 mg bolus, następnie 360/6h oraz 540 mg/18h furosemid spironolactone bisoprolol</p>	<p>38-letnia pacjentka, przyjęta w 37 tygodniu ciąży, skarżąca się na duszności oraz palpitacje, bez stwierdzonych wcześniej chorób układu krążenia. Podczas pierwszej ciąży poroniła w 24 tygodniu, podczas drugiej w 28 tygodniu, pacjentka doniosła trzecią ciążę, czwarta ciążą skończyła się poronieniem w 12 tygodniu.</p> <p>Pacjentka przy przyjęciu do szpitala charakteryzowała się ciśnieniem tętniczym na poziomie 130/70, pulsem 220 bpm oraz częstością oddechów 36/min, pozostałe wyniki nie wykazywały żadnych nieprawidłowości. Wyniki elektrokardiografii wykazały częstoskurcz nadkomorowy, podejrzenie tachykardii z nawrotem przedsionkowo-komorowym z długim odstępem RP. Echo serca wykazało poszerzenie lewej komory i lewego przedsionka, globalną hipokinetykę lewej komory ze zmniejszoną frakcją wyrzutową o 26%, dysfunkcją rozkurczową lewej komory 3. stopnia, umiarkowaną niedomykalnością zastawki mitralnej i łagodną niedomykalnością zastawki trójdzielnej.</p> <p>Interwencja i wyniki: Następnie podano 15 mg diltiazemu dożylnie, nie uzyskano odpowiedzi i drugą dawkę 20 mg diltiazemu podano po 15 minutach, ale SVT nadal się utrzymywał. Ponieważ hemodynamika była wówczas niestabilna, zdecydowano się na wykonanie kardiowersji. Kardiowersja dwufazowa została wykonana natychmiast w sposób stopniowy (100 J, 150 J, 200 J), konwersja do rytmu zatokowego nie nastąpiła. Pacjentka zaczęła przedwcześnie rodzić, dziecko pomimo prób reanimacji nie przeżyło. Pacjentkę przeniesiono na oddział intensywnej terapii wieńcowej, gdzie podano jej dożylnie 150 mg amioderonu, następnie 360 mg/6h oraz 540 mg/18h. Stan chorej się ustabilizował, została wypisana z częstością rytmu komorowego na poziomie 130 bpm z przepisaniem furosemidem, spironolaktonem oraz bisoprololem.</p>
<p>Szlosarczyk 2022 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Cel badania: przedstawienie nowatorskiego podejścia w przeszłonym leczeniu złożonej wady zastawkowej serca u pacjenta niekwalifikującego się do operacji kardiochirurgicznej Interwencja furosemid 40 mg, torasemid 20 mg, bisoprolol 5 mg, perindopril 5 mg, spironolakton 25 mg, kwas acetylosalicylowy 75 mg, atorwastatyna 40 mg Leczenie przeszłone – TAVI (implantacja zastawki przezaortalnej), wszczęcie przezcewnikowe Mitraclip i Triclip.</p>	<p>Opis przypadku: 59-letni mężczyzna z przebytą chorobą wieńcową serca, zawałem mięśnia sercowego (w 1993, 2011), przeszłoną angioplastyką prawej tętnicy wieńcowej (2011, 2012), przewlekłą chorobą nerek, uporczywym trzepotaniem przedsionków, chłoniakiem Hodgkina leczonym radioterapią i chemioterapią. Pomimo optymalnego, maksymalnie tolerowanego leczenia farmakologicznego (furosemid 40 mg, torasemid 20 mg, bisoprolol 5 mg, perindopril 5 mg, spironolakton 25 mg, kwas acetylosalicylowy 75 mg, atorwastatyna 40 mg) został przyjęty do szpitala z powodu zastoinowej niewydolności serca w IV klasie NYHA.</p> <p>Interwencja i wyniki Następnie zastosowano leczenie przeszłone – w pierwszym etapie TAVI (implantacja zastawki przezaortalnej), w drugim wszczęcie przezcewnikowe Mitraclip i Triclip. Wszczęto przezcewnikową zastawkę aortalną Portico (29 mm), stwierdzono resztkowy niewielki przeciek okołozastawkowy. Dwa tygodnie później wykonano przezcewnikową implantację Mitraclip i Triclip i zaobserwowano znaczną redukcję zarówno MR (2+/3+), jak i TR (2+).</p>
<p>Wardill 2022</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Cel badania: opis z objawami grypopodobnymi, ogólnym zmęczeniem, dusznościami i przerywanymi palpatacjami. W trakcie przyjęcia do szpitala wykryto częstoskurcz nadkomorowy, który samoistnie ustąpił.</p>	<p>Opis przypadku: 40-letnia pacjentka z objawami grypopodobnymi, ogólnym zmęczeniem, dusznościami i przerywanymi palpatacjami. W trakcie przyjęcia do szpitala wykryto częstoskurcz nadkomorowy, który samoistnie ustąpił. W trakcie przyjęcia podawano pacjentce, w małej dawce bisoprolol i poddano teledetrii. Wywołało to kilka epizodów pauz zatokowych, dlatego wstrzymano bisoprolol. Następnie pacjentka miała kolejne epizody częstoskurczu nadkomorowego z bezobjawowymi pauzami zatokowymi oraz niestabilnością hemodynamiczną, raz wymagającego kardiowersji chemicznej z adenozyną, a drugi z DCCV (direct current cardioversion).</p> <p>Interwencja i wyniki: Wyniki dalszych badań wykazały nieprawidłowe pogrubienie prawej ściany przedsionka i przegrody międzyprzedsionkowej z obustronnymi guzami jajników, guzami w prawym nadnerczu i nieprawidłowymi węzłami zaotrzewnowymi. CT PET Scan wykazał chłoniaka. Biopsje szpiku kostnego i jajnika potwierdziły chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Biorąc pod uwagę tachy-brady arytmii i rozpoznanie chłoniaka z zajęciem serca. Stwierdzono, że należy rozpocząć sterydy w wysokich dawkach i monitorować wszelkie dalsze zaburzenia rytmu. Pacjentka rozpoczęła chemioterapię R-CHOP i przyjmowanie wysokich dawek metotreksatu. Stan kliniczny pacjentki uległ poprawie bez dalszych zaburzeń rytmu serca i została wypisana do domu, obecnie jest w stanie remisji</p>

3.4. Omówienie wyników badań

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje – opisy przypadków - odnoszące się do stosowania bisoprololu u dorosłych pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym lub migotaniem przedsionków.

W odnalezionych opisach przypadków bisoprolol stosuje się podczas zdiagnozowania tachyarytmii (w tym częstoskurczu nadkomorowego), współwystępującego z innymi opisanymi chorobami. W publikacji Panpruang 2021, skupiającej się na leczeniu AIWS, zastosowanie bisoprololu wraz z lekiem przeciwpadaczkowym pozwoliło na uregulowanie pracy serca. Po przerwaniu leczenia bisoprololem nie stwierdzono nawrotu tachyarytmii. W opisie Setiadi 2019 po stabilizacji stanu pacjentki za pomocą amidoderonu została wypisana ze szpitala z przepisnymi lekami, w tym bisoprololem, w celu utrzymania jej stanu. W publikacji Szlosarczyk 2022, pomimo przyjmowania siedmiu różnych substancji czynnych (w tym bisoprololu) pacjent został przyjęty do szpitala z powodu zastoinowej niewydolności serca w IV klasie NYHA. W Wardill 2022 opisano przypadek kobiety, u której stosowanie bisoprololu w częstoskurczu nadkomorowym wywołało kilka epizodów pauz zatokowych, dlatego ze względów bezpieczeństwa pacjentki przerwano podawanie bisoprololu.

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania bisoprololu z tachyarytmią nadkomorową u pacjentów pediatrycznych.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Panpruang 2021	Panpruang P., Wongwandee M., et al., Alice in Wonderland Syndrome-Like Seizure and Refractory Supraventricular Tachycardia, <i>Case Rep Neurol</i> 2021;13:716–723 DOI: 10.1159/000519509
Yamashita 2019	Yamashita T, Ikeda T, Akita Y. Comparison of heart rate reduction effect and safety between bisoprolol transdermal patch and bisoprolol fumarate oral formulation in Japanese patients with persistent/permanent atrial fibrillation (BISONO-AF study). <i>J Cardiol</i> . 2019 May;73(5):386-393. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.11.009.
Setiadi 2019	Setiadi I., Larasati A., et al., A-38 years old multiparous women with supraventricular tachycardia, cardiomyopathy and recurrent pregnancy loss: Is it tachycardia-induced cardiomyopathy?, <i>Journal of Arrhythmia</i> 2019
Wardill 2022	Wardil T., Diamondali S., et al., Arrhythmia as a herald sign for cardiac lymphoma in a young and immunocompetent patient, 2022 10.1136/heartjnl-2022-BCS.31
Rekomendacje kliniczne	
NHS 2022	National Health Service, Children's Acute Transport Service, Clinical Guidelines Supraventricular Tachycardia, 2022
Pozostałe publikacje	
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 5. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym											
Grupa limitowa: 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego											
Bisoprolol fumarate	Corectin 10, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909991066529	13,98	14,68	19,87	19,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	6,40
Bisoprolol fumarate	Corectin 5, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991066420	6,99	7,34	10,61	10,61			ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Bisoprolol VP, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991152017	6,91	7,26	10,53	10,53			ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Bisoprolol VP, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991151911	3,46	3,63	5,48	5,48			ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991015114	7,72	8,11	11,38	11,38			ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991015015	4,70	4,94	6,79	5,94			ryczałt	4,05
Bisoprololi fumaras	Coronal 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990633852	7,02	7,37	10,64	10,64			ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990633791	4,05	4,25	6,11	5,94			ryczałt	3,37
Bisoprololi fumaras	Sobycor, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991097523	9,32	9,79	13,05	11,89			ryczałt	4,36
Bisoprololi fumaras	Sobycor, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909991097554	18,63	19,56	24,75	23,78			ryczałt	7,37
Bisoprololi fumaras	Sobycor, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991097400	4,65	4,88	6,73	5,94			ryczałt	3,99
Bisoprololi fumaras	Sobycor, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991097448	9,32	9,79	13,05	11,89			ryczałt	4,36
Bisoprololum	Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	05909991197049	16,85	17,69	22,88	22,88			ryczałt	6,40

Bisoprololum	Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg	90 tabl.	05909991197056	25,27	26,53	33,18	33,18			ryczałt	9,60
Bisoprololum	Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg	60 tabl.	05909991197070	8,42	8,84	12,12	11,89			ryczałt	3,43
Bisoprololum	Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	05909991197063	12,64	13,27	17,54	17,54			ryczałt	4,80
Bisoprololum	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	05909990633869	14,84	15,58	20,77	20,77			ryczałt	6,40
Bisoprololum	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	60 tabl.	05909990633807	7,42	7,79	11,06	11,06			ryczałt	3,20

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

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.

5.2. Wcześniejsze opracowania Agencji

Nr Raportu Agencji	Tytuł
AOTM-BP-434-7/2014	Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego - Stosowanie bisoprololu we wskazaniu pozarejestryjnym: tachyarytmie nadkomorowe u pacjentów powyżej 6 roku życia.
OT.434.54.2016	Bisoprolol we wskazaniu: tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 r. ż. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
OT.4321.39.2019	Bisoprolol we wskazaniu: tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 r. ż. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

5.3. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 17.08.2022 r.) – data odcięcia: 01.2019 r.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Tachycardia, Supraventricular"[Mesh]	8,313
2	tachycard*[Title/Abstract]	67,826
3	tachyarrhythm*[Title/Abstract]	18
4	atrial[Title/Abstract]	180,957
5	supraventricul*[Title/Abstract]	12,846
6	"Atrial Flutter"[Mesh]	6,23
7	"Atrial Fibrillation"[Mesh]	66,657
8	"Atrial fibrillation, familial 1" [Supplementary Concept]	4
9	fibrillati*[Title/Abstract]	112,541
10	flutte*[Title/Abstract]	10,314
11	((flutte*[Title/Abstract]) OR (fibrillati*[Title/Abstract])) OR (tachyarrhythm*[Title/Abstract]) OR (tachycard*[Title/Abstract])	170,012
12	(((((flutte*[Title/Abstract]) OR (fibrillati*[Title/Abstract])) OR (tachyarrhythm*[Title/Abstract])) OR (tachycard*[Title/Abstract])) AND (supraventricul*[Title/Abstract]))	9,967
13	(((((flutte*[Title/Abstract]) OR (fibrillati*[Title/Abstract])) OR (tachyarrhythm*[Title/Abstract])) OR (tachycard*[Title/Abstract])) AND (atrial[Title/Abstract]))	96,363
14	(((((flutte*[Title/Abstract]) OR (fibrillati*[Title/Abstract])) OR (tachyarrhythm*[Title/Abstract])) OR (tachycard*[Title/Abstract])) AND (atrial[Title/Abstract])) OR (((flutte*[Title/Abstract]) OR (fibrillati*[Title/Abstract])) OR (tachyarrhythm*[Title/Abstract])) OR (tachycard*[Title/Abstract]) AND (supraventricul*[Title/Abstract]))	101,626
15	((("Tachycardia, Supraventricular"[Mesh]) OR ("Atrial Flutter"[Mesh])) OR ("Atrial fibrillation, familial 1" [Supplementary Concept]))	14,012
16	((("Tachycardia, Supraventricular"[Mesh]) OR ("Atrial Flutter"[Mesh])) OR ("Atrial fibrillation, familial 1" [Supplementary Concept])) OR ((((((flutte*[Title/Abstract]) OR (fibrillati*[Title/Abstract])) OR (tachyarrhythm*[Title/Abstract])) OR (tachycard*[Title/Abstract])) AND (atrial[Title/Abstract])) OR ((((((flutte*[Title/Abstract]) OR (fibrillati*[Title/Abstract])) OR (tachyarrhythm*[Title/Abstract])) OR (tachycard*[Title/Abstract])) AND (supraventricul*[Title/Abstract]))	106,149
17	"Bisoprolol"[Mesh]	1,183
18	bisoprolol[Title/Abstract] OR concor[Title/Abstract] OR Bisoprolol Fumarate[Title/Abstract] OR Bisoprolol Hydrochloride[Title/Abstract] OR EMD-33512[Title/Abstract] OR EMD33512[Title/Abstract] OR EMD 33512[Title/Abstract] OR CL297939[Title/Abstract] OR CL 297939[Title/Abstract] OR CL-297939[Title/Abstract]	1,719
19	bisoprololum[Title/Abstract]	2
20	((bisoprololum[Title/Abstract]) OR (bisoprolol[Title/Abstract] OR concor[Title/Abstract] OR Bisoprolol Fumarate[Title/Abstract] OR Bisoprolol Hydrochloride[Title/Abstract] OR EMD-33512[Title/Abstract] OR EMD33512[Title/Abstract] OR EMD 33512[Title/Abstract] OR CL297939[Title/Abstract] OR CL 297939[Title/Abstract] OR CL-297939[Title/Abstract])) OR ("Bisoprolol"[Mesh])	2

21	((bisoprololum[Title/Abstract]) OR (bisoprolol[Title/Abstract] OR concor[Title/Abstract] OR Bisoprolol Fumarate[Title/Abstract] OR Bisoprolol Hydrochloride[Title/Abstract] OR EMD-33512[Title/Abstract] OR EMD33512[Title/Abstract] OR EMD 33512[Title/Abstract] OR CL297939[Title/Abstract] OR CL 297939[Title/Abstract] OR CL-297939[Title/Abstract])) OR ("Bisoprolol"[Mesh]) AND (((("Tachycardia, Supraventricular"[Mesh]) OR ("Atrial Flutter"[Mesh])) OR ("Atrial fibrillation, familial 1" [Supplementary Concept])) OR ((((((flutte*[Title/Abstract]) OR (fibrillati*[Title/Abstract])) OR (tachyarrhythm*[Title/Abstract])) OR (tachycard*[Title/Abstract])) AND (atrial[Title/Abstract])) OR ((((((flutte*[Title/Abstract]) OR (fibrillati*[Title/Abstract])) OR (tachyarrhythm*[Title/Abstract])) OR (tachycard*[Title/Abstract])) AND (supraventricul*[Title/Abstract])))))	117
22	((bisoprololum[Title/Abstract]) OR (bisoprolol[Title/Abstract] OR concor[Title/Abstract] OR Bisoprolol Fumarate[Title/Abstract] OR Bisoprolol Hydrochloride[Title/Abstract] OR EMD-33512[Title/Abstract] OR EMD33512[Title/Abstract] OR EMD 33512[Title/Abstract] OR CL297939[Title/Abstract] OR CL 297939[Title/Abstract] OR CL-297939[Title/Abstract])) OR ("Bisoprolol"[Mesh]) AND (((("Tachycardia, Supraventricular"[Mesh]) OR ("Atrial Flutter"[Mesh])) OR ("Atrial fibrillation, familial 1" [Supplementary Concept])) OR ((((((flutte*[Title/Abstract]) OR (fibrillati*[Title/Abstract])) OR (tachyarrhythm*[Title/Abstract])) OR (tachycard*[Title/Abstract])) AND (atrial[Title/Abstract])) OR ((((((flutte*[Title/Abstract]) OR (fibrillati*[Title/Abstract])) OR (tachyarrhythm*[Title/Abstract])) OR (tachycard*[Title/Abstract])) AND (supraventricul*[Title/Abstract])))), from 2019/10/4 - 2022/8/10	30

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 17.08.2022 r.) – data odcięcia: 01.2019 r.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	atrial fibrillation/ or exp chronic atrial fibrillation/ or exp experimental atrial fibrillation/ or exp new-onset atrial fibrillation/ or exp paroxysmal atrial fibrillation/ or exp permanent atrial fibrillation/ or exp persistent atrial fibrillation/	104608
2	heart atrium flutter/ or exp heart atrium arrhythmia/	164107
3	1 or 3 or 4	164107
4	"tachycard*".ab,kf,ot,ti.	94149
5	"tachyarrhythm*".ab,kf,ot,ti.	93
6	atrial.ab,kf,ot,ti.	262238
7	"supraventricul*".ab,kf,ot,ti.	15514
8	"fibrillati*".ab,kf,ot,ti.	180759
9	"flutte*".ab,kf,ot,ti.	14801
10	6 or 7 or 10 or 11	257825
11	8 and 12	163979
12	9 and 12	12475
13	13 or 14	169919
14	5 or 15	233428
15	"bisoprol*".ab,kf,ot,ti.	3136
16	fumarate.ab,kf,ot,ti.	15987
17	hydrochloride.ab,kf,ot,ti.	54949
18	18 or 19	70763
19	17 and 20	140
20	EMD-33512.ab,kf,ot,ti.	1
21	EMD33512.ab,kf,ot,ti.	0
22	EMD 33512.ab,kf,ot,ti.	1
23	(CL297939 or CL 297939 or CL-297939).ab,kf,ot,ti.	0
24	concor.ab,kf,ot,ti.	132
25	2 or 17 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	11853
26	16 and 27	1746
27	limit 28 to yr="2019 -Current"	651

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 17.08.2019 r.) – data odcięcia: 01.2019 r.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Tachycardia	309
#2	MeSH descriptor: [Atrial Flutter] explode all trees	395
#3	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees	5214
#4	MeSH descriptor: [Bisoprolol] explode all trees	392

#5	(tachycard*):ti ab kw	9184
#6	(tachyarrhytm*):ti ab kw	3
#7	(flutte*):ti ab kw	1639
#8	(fibrillati*):ti ab kw	16272
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	23573
#10	(supraventricul*):ti ab kw	1648
#11	(atrial):ti ab kw	19360
#12	#9 AND #10	1335
#13	#9 AND #11	14855
#14	#12 OR #13	15418
#15	#1 OR #2 OR #3	5591
#16	#14 OR #15	15448
#17	(bisoprolo*):ti ab kw	1040
#18	(fumarate):ti ab kw	21407
#19	#17 AND #18	69
#20	(concor):ti ab kw	22
#21	(EMD-33512):ti,ab,kw OR (EMD33512):ti,ab,kw OR (EMD 33512):ti,ab,kw	2
#22	(CL 297939):ti,ab,kw OR (CL297939):ti,ab,kw OR (CL-297939):ti,ab,kw	1
#23	#4 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1046
#24	#16 AND #23 with Publication Year from 2019 to 2022	20