



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Enoxaparinum natricum i nadroparinum calcicum
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

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

nr OT.4221.49.2022

Data ukończenia: 22.09.2022 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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913)

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.2020.0.2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U.2019.0.1781) art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) 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.U.E.L119 z dnia 4 maja 2016 r.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
DOAC	bezpośrednie doustne antykoagulanty (ang. direct oral anticoagulants)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
komunikat/baza LEK	<p>prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne</p> <p>https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-lek/</p>
komunikat/baza SWIAD	<p>prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.</p> <p>https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/</p>
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 1905.)
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa (ang. low molecular weight heparin)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	ang. Network Meta-Analysis; metaanaliza sieciowa
PBO	placebo
RWD	ang. Real World Data; dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
SD / ±	ang. standard deviation odchylenie standardowe, klasyczna miara zmienności, obok średniej arytmetycznej
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
UFH	heparyna niefrakcjonowana (ang. unfractionated heparin)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VKA	antagonista witaminy K (ang. vitamin K antagonist)
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	11
3.2. Opis badań włączonych do analizy	12
3.3. Wyniki analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa	12
3.3.1. Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne	12
3.3.1.1. Sabry 2022	12
3.3.1.2. Bernard 2021	14
3.3.1.3. Patel 2021	14
3.3.1.4. Rebello 2020	15
3.3.2. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży	15
3.3.2.1. Middleton 2021	15
3.3.2.2. Jacobson 2020	19
3.3.2.3. Rottenstreich 2019	22
4. Źródła	23
5. Załączniki	24
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	24
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	26
5.3. Strategia wyszukiwania wytycznych klinicznych w bazie Pubmed	30

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 25 sierpnia 2022 r., znak PLR.07.23.2022.1.JKB Minister Zdrowia zlecił wydanie ponownej opinii, w tym, opracowania materiałów analitycznych na podstawie art. 31n pkt. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.). 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.4321.55.2019¹, na podstawie którego zostały wydane pozytywne opinie Rady Przejrzystości nr 385/2019² oraz 386/2019³ z dnia 25.11.2019 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne **enoxaparinum natrium** oraz **nadroparinum calcicum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach:

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

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

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

¹ Dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/ot.4321.55.2019_off-label_heparyny.pdf

² Opinia Rady Przejrzystości nr 385/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku w sprawie substancji czynnej enoxaparinum natrium w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_47_494_191125_o_385_enoxaparinum_natrium_off_label_cykliczny.pdf

³ Opinia Rady Przejrzystości nr 386/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku w sprawie substancji czynnej nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_47_495_191125_o_386_nadroparinum_calcicum_off_label_cykliczny.pdf

2. Rekomendacje kliniczne

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania OT.4321.55.2019. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 14-19.09.2022. Okres objęty wyszukiwaniem to lata 2019-2022. Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach internetowych: American Society of Hematology, European Society of Cardiology, National Institute for Health and Care Excellence, European Society for Vascular Surgery, American College of Chest Physicians, The National Comprehensive Cancer Network, Pubmed i w wyszukiwarce Google. Strategię wyszukiwania wytycznych w bazie Pubmed przedstawiono w załączniku.

Podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
I. Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne		
ASIPP 2019	Odpowiedzialne, bezpieczne i efektywne korzystanie z leków przeciwzakrzepowych u pacjentów poddawanych technikom interwencyjnym	<p>4. Istnieją dobre dowody na to, że przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną, heparyną, dabigatranem, argatrobanem, biwalirudyną, lepirudyną, desirudyną, hirudyną, ap ksabanem, rywaroksabanem, edoksabanem, betriksabanem, fondaparynuksem przed zastosowaniem technik interwencyjnych z jednoczesną zindywidualizowaną oceną farmakokinetyki i farmakodynamiki leków oraz indywidualnych czynników ryzyka zwiększa bezpieczeństwo.</p> <p>6. Istnieją dobre dowody na to, że u pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, podczas odstawienia leku antykoagulacyjnego można wprowadzić terapię pomostową z wykorzystaniem drobnocząsteczkowych heparyn, a ich podawanie należy przerwać na 24 godziny przed procedurą przeciwbólową.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>Umiarkowana: Istnieje umiarkowana pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepszą możliwą praktykę. Zalecenie powstało w oparciu o:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> a) dobre dowody, że korzyści przewyższają szkody; b) spójne wyniki, z drobnymi i/lub nielicznymi wyjątkami; c) niewielkie lub nieliczne obawy o jakość badań; oraz d) zgodne stanowisko panelistów. <p><i>Dodatkowo, inne kwestie mogą uzasadniać umiarkowaną siłę rekomendacji.</i></p>
CHEST 2022	Postępowanie okołoperacyjne w terapii przeciwzakrzepowej	<p>Kluczowe zalecenia</p> <p>Zalecenie 5. U pacjentów z mechaniczną zastawką serca leczonych antagonistą wit. K (VKA), którzy wymagają przerwania terapii VKA z powodu wybranego zabiegu chirurgicznego/ innej procedury, nie zaleca się terapii pomostowej heparyną. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność dowodów)</p> <p>Zalecenie 6. U pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych antagonistą wit. K (VKA), którzy wymagają przerwania terapii VKA z powodu wybranego zabiegu chirurgicznego/ innej procedury, nie zaleca się terapii pomostowej heparyną. (silna rekomendacja, umiarkowana pewność dowodów)</p> <p>Zalecenie 7. U pacjentów leczonych antagonistą wit. K (VKA) wyłącznie z powodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, którzy wymagają przerwania terapii VKA z powodu wybranego zabiegu chirurgicznego/ innej procedury, nie zaleca się terapii pomostowej heparyną. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność dowodów)</p> <p>Zalecenie 14. U pacjentów leczonych antagonistą wit. K (VKA), którzy wymagają wszczęcia stymulatora serca lub wewnętrznego defibrylatora serca, zaleca się kontynuację leczenia antagonistą wit. K bardziej niż przerwanie tej terapii i terapię pomostową heparyną. (silna rekomendacja, umiarkowana pewność dowodów)</p> <p>Zalecenie 15. U pacjentów leczonych antagonistą wit. K (VKA), którzy wymagają przerwania tej terapii z powodu kolonoskopii z przewidywaną polipektomią, nie zaleca się terapii pomostowej heparyną na czas odstawienia terapii VKA. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność dowodów)</p>

Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
		<p>Zalecenie 21. U pacjentów otrzymujących terapię pomostową heparyną drobnocząsteczkową (LMWH) z powodu wybranego zabiegu chirurgicznego/ innej procedury, nie zaleca się rutynowych pomiarów poziomu aktywności anty-aktywowanego czynnika X w celu zarządzania postępowaniem okołoperacyjnym związanym z LMWH. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność dowodów)</p> <p>Zalecenie 26. U pacjentów, którzy wymagają przerwania terapii doustnym bezpośrednim antykoagulantem (DOAC) z powodu wybranego zabiegu chirurgicznego/ innej procedury, nie zaleca się terapii pomostowej heparyną. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność dowodów)</p> <p>Zalecenie 39. U pacjentów ze stentami, którzy wymagają przerwania terapii antykoagulacyjnej z powodu zabiegu chirurgicznego/ innej procedury, nie zaleca się terapii pomostowej z wykorzystaniem inhibitorów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa, kangreloru lub LMWH bardziej niż standardowej terapii pomostowej. (rekomendacja warunkowa, niska pewność dowodów)</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>Silne lub warunkowe zalecenia powstały w oparciu o dane wysokiej, umiarkowanej, niskiej lub bardzo niskiej pewności dowodów według metodologii GRADE.</i></p> <p><u>Pewność dowodów wg metodologii GRADE:</u> <i>Wysoka: Istnieje duża pewność, że prawdziwy efekt jest bliski efektowi oszacowanemu. Umiarkowana: Istnieje umiarkowana pewność oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie jest bliski efektowi oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zupełnie inny niż oszacowany. Niska: Istnieje ograniczona pewność odnośnie oszacowanego efektu, prawdziwy efekt może być zupełnie inny niż efekt oszacowany. Bardzo niska: Istnieje bardzo niska pewność odnośnie oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie jest zupełnie inny niż oszacowany.</i></p>
ESVS 2021	Leczenie zakrzepicy żyłnej	<p>2.3.8. Terapia pomostowa przed- /po- procedurach inwazyjnych</p> <p>U pacjentów z zakrzepicą żył głębokich leczonych antykoagulacyjnie, u których istnieje konieczność wykonania inwazyjnej interwencji, należy rozważyć, czy i kiedy powinno się przerwać terapię antykoagulacyjną, biorąc pod uwagę ryzyko krwawienia oraz ryzyko zakrzepicy, które związane jest z czasem, jaki upłynie od ostatniego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego.</p> <p>W przypadku interwencji obciążonych niskim ryzykiem krwawienia, możliwe jest przeprowadzenie interwencji bez wyłączenia terapii antykoagulacyjnej.</p> <p>Czas podania ostatniej dawki przed zabiegiem będzie zależał od leku (...) – ostatnia dawka LMWH powinna być podana 24 godz. przed procedurą inwazyjną. (...)</p> <p>W przypadku pacjentów leczonych antagonistą wit. K (VKA) terapia pomostowa heparyną drobnocząsteczkową w dawce uzależnionej od masy ciała pacjenta może stanowić terapię podtrzymującą efekt antykoagulacyjny bez konieczności przyjęcia pacjenta do szpitala. Taką terapię można zasugerować pacjentom w początkowych 3 miesiącach leczenia ŻChZZ oraz pacjentom z chorobą nowotworową, z uwagi na wysokie ryzyko nawrotu ŻChZZ.</p> <p>Terapia pomostowa jest zalecana do 3 miesięcy terapii z uwagi na wyższe ryzyko krwawienia po tym czasie.</p> <p>W przypadku niektórych wskazań podwyższających ryzyko (np. obecność niektórych protez zastawki w sercu) optymalną terapią pomostową może być wlew dożylny heparyny niefrakcjonowanej (UFH).</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> <i>nie dotyczy</i> <i>(klasę rekomendacji oraz poziom dowodów określono dla przedstawionych zaleceń, powyższy opis zaś stanowi uzasadnienie i uzupełnienie podanych zaleceń)</i></p>
II. Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub orzezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej)		
NICE 2021	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa u dorosłych	<p>Ocena ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u osób z unieruchomionymi kończynami dolnymi</p> <p>Osoby w wieku 16 lat i starsze, które zostały wypisane ze szpitala z unieruchomieniem kończyn dolnych, podlegają ocenie pod kątem określenia ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.</p>

Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
		<p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Znaczna część osób jest wypisywana po leczeniu szpitalnym z powodu urazu lub operacji ortopedycznej z czasowym unieruchomieniem kończyny dolnej.</p> <p>Osoby te mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia ŻChZZ, ale mogą nie podlegać ocenie ryzyka ŻChZZ, jeśli są leczone na oddziale ratunkowym lub w trybie ambulatoryjnym.</p> <p>Zapewnienie im oceny ryzyka umożliwi im w razie potrzeby profilaktykę ŻChZZ i zmniejszy ryzyko ŻChZZ i śmiertelności. Jest to również okazja, aby omówić z pacjentami zagrożenia związane z unieruchomieniem.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> nie podano</p>
III. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży		
NICE 2019	Opieka okołoporodowa dla kobiet z istniejącymi schorzeniami lub powikłaniami położniczymi i ich dzieci	<p>Postępowanie przeciwzakrzepowe u kobiet z mechanicznymi zastawkami serca</p> <p>(...) 1.3.7.</p> <p>U kobiet z mechanicznymi zastawkami serca, które przyjmują warfarynę w trzecim trymestrze ciąży, należy zmienić leczenie przeciwzakrzepowe na heparynę drobnocząsteczkową nie później niż w 36+0 tyg. ciąży lub 2 tygodnie przed planowanym porodem (jeśli jest wcześniej niż 36+0 tygodni).</p> <p>W warunkach szpitalnych można rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie stosowania warfaryny, a 24 godziny później rozpoczęcie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej w schemacie dwa razy na dobę w dawce właściwej dla aktualnej masy ciała • zwiększenie dawki heparyny drobnocząsteczkowej zgodnie z poziomem aktywności anty-Xa; należy to zrobić poprzez: <ul style="list-style-type: none"> ○ sprawdzanie poziomu aktywności anty-Xa codziennie 3 do 4 godzin po podaniu heparyny drobnocząsteczkowej, dążąc do osiągnięcia maksymalnego poziomu anty-Xa pomiędzy 1,0 a 1,2 IU/ml, ○ sprawdzenie, czy poziom aktywności anty-Xa przed dawką heparyny drobnocząsteczkowej (poziom minimalny) przekracza 0,6 j.m./ml • ponowne sprawdzanie poziomu aktywności anty-Xa raz w tygodniu po osiągnięciu docelowego poziomu anty-Xa. <p>1.3.8.</p> <p>W przypadku kobiet z mechanicznymi zastawkami serca należy przerwać leczenie heparyną drobnocząsteczkową na 24 godziny przed planowanym cięciem cesarskim i rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykonanie cięcia cesarskiego w okresie czasu najbliższym 24 godz. po odstawieniu heparyny drobnocząsteczkowej i nie później niż 30 godzin po odstawieniu lub • przejście na heparynę niefrakcjonowaną dożylnie, a następnie 4 do 6 godzin przed cięciem cesarskim, zaprzestanie podawania heparyny niefrakcjonowanej dożylnie. <p>1.3.9.</p> <p>W przypadku kobiet z mechanicznymi zastawkami serca, u których doszło do porodu, należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdecydować o właściwym czasie odstawienia heparyny drobnocząsteczkowej lub heparyny niefrakcjonowanej podawanej dożylnie tak, aby zminimalizować ryzyko krwotoku u matki lub zakrzepicy zastawki oraz umożliwić znieczulenie miejscowe, • obserwować przebieg porodu i w przypadku stosowania heparyny drobnocząsteczkowej co 12 godzin dążyć do rozpoczęcia porodu jak najbliżej 12 godzin od ostatniego podania/ w przypadku heparyny niefrakcjonowanej dążyć do rozpoczęcia porodu w ciągu 4 do 6 godzin po zaprzestaniu wlewu. (...) <p>1.3.11.</p> <p>W przypadku kobiet z mechanicznymi zastawkami serca należy przeprowadzić ocenę po porodzie, z udziałem co najmniej starszego położnika i anestezjologa, pod kątem ryzyka krwotoku i zakrzepicy zastawek w ciągu 3-4 godzin od zakończenia porodu.</p> <p>Należy próbować wznowić terapię heparyną drobnocząsteczkową lub niefrakcjonowaną 4 do 6 godzin po porodzie.</p> <p>1.3.12.</p> <p>W przypadku kobiet z mechanicznymi zastawkami serca, u których występuje wysokie ryzyko krwotoku okołoporodowego, należy rozważyć następujące opcje, dopóki cogodzinny przegląd nie wykaże, że można przywrócić stosowanie leczniczej antykoagulacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktyczna heparyna drobnocząsteczkowa lub • brak heparyny drobnocząsteczkowej.

Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
		<p>Znieczulenie i analgezja kobiet z chorobami serca</p> <p>(...) 1.3.39 Należy rozważyć znieczulenie miejscowe u kobiet leczonych heparyną drobnocząsteczkową, które nie otrzymały dawki profilaktycznej przez co najmniej 12 godzin lub dawki terapeutycznej przez co najmniej 24 godziny.</p> <p>1.3.40 W przypadku kobiet przyjmujących heparynę drobnocząsteczkową należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odczekać 12 godzin po podaniu dawki profilaktycznej przed założeniem znieczulenia zewnątrzoponowego lub usunięciem cewnika zewnątrzoponowego • odczekać 24 godziny po podaniu dawki terapeutycznej przed założeniem znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub usunięciem cewnika zewnątrzoponowego • po założeniu znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub usunięciu cewnika zewnątrzoponowego należy odczekać 4 godziny przed podaniem kolejnej dawki heparyny drobnocząsteczkowej • nie należy podawać heparyny drobnocząsteczkowej w dawce terapeutycznej, gdy założony jest cewnik zewnątrzoponowy. (...) <p><u>Siła zaleceń:</u> nie podano</p>
IV. Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)		
ESVS 2020	<p>Postępowanie w przypadku ostrego niedokrwienia kończyn</p>	<p>Rekomendacja 9. Pacjentom z ostrym niedokrwieniem kończyn oczekującym na rewaskularyzację zaleca się stosowanie heparyn. [I, A]</p> <p>Rekomendacja 58. Niemowlętom i dzieciom poniżej 2 roku życia z ostrym niedokrwieniem kończyn zaleca się wstępne postępowanie zachowawcze z heparyną. [I, C]</p> <p>Rekomendacja 60. U niemowląt i dzieci poniżej 2 roku życia z ostrym niedokrwieniem kończyn, które nie uzyskały poprawy wskutek terapii heparyną, można rozważyć trombolizę lub otwartą rewaskularyzację. [II b, C]</p> <p><u>Klasa rekomendacji:</u></p> <p><i>I: Dowód i/lub ogólna zgoda, że dany leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna i skuteczna.</i></p> <p><i>II: Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatność/skuteczność danego leczenia lub procedury.</i></p> <p><i>II b: Przydatność/skuteczność jest słabiej ustalona na podstawie dowodów/opinii.</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>A: Dowód pochodzący z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanalizy</i></p> <p><i>C: Konsensus opinii ekspertów i/lub małych opracowań, badania retrospektywne i rejestry.</i></p>

Odnaleziono sześć dokumentów zawierających wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych w ocenianych wskazaniach pozarejestryacyjnych opublikowanych w latach 2019 – 2022. Żaden z odnalezionych dokumentów nie odnosi się bezpośrednio do ocenianych substancji czynnych, a jedynie do heparyn drobnocząsteczkowych ogółem.

Trzy spośród odnalezionych dokumentów wytycznych praktyki klinicznej odnoszą się do wskazania: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.

- Wytyczne ESVS 2021 wskazują, że w przypadku pacjentów leczonych antagonistą wit. K (VKA) terapia pomostowa heparyną drobnocząsteczkową może stanowić terapię podtrzymującą efekt antykoagulacyjny bez konieczności przyjęcia pacjenta do szpitala i terapia taka może mieć zastosowanie u pacjentów w początkowych 3 miesiącach leczenia ŻChZZ oraz u pacjentów nowotworową, z uwagi na wysokie ryzyko nawrotu ŻChZZ.

- Zarówno wytyczne ESVS 2021, jak i wytyczne ASIPP z 2019 roku podają, że terapię pomostową należy przerwać na 24 godziny przed planowaną interwencją.
- Wytyczne CHEST 2022 **nie zalecają terapii pomostowej** z wykorzystaniem heparyn u pacjentów leczonych doustnym bezpośrednim antykoagulantem (DOAC) oraz
 - u pacjentów leczonych antagonistą witaminy K, którzy wymagają przerwania terapii antykoagulacyjnej z powodu wybranego zabiegu chirurgicznego/ innej procedury
 - u pacjentów z mechaniczną zastawką serca, z migotaniem przedsionków, leczonych wyłącznie z powodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej,
 - u pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu kolonoskopii z przewidywaną polipektomią.

Dodatkowo, u pacjentów leczonych antagonistą wit. K (VKA), którzy wymagają wszczęcia stymulatora serca lub wewnętrznego defibrylatora serca, zaleca się kontynuację leczenia antagonistą wit. K bardziej niż przerwanie tej terapii i terapię pomostową heparyną.

Odnaleziono jeden dokument odnoszący się do zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego w przypadku unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej). Wytyczne NICE z 2021 roku dotyczące postępowania w przebiegu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u osób dorosłych zalecają, aby poddawać ocenie pod kątem określenia ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wszystkie osoby powyżej 16 roku życia wypisane ze szpitala z unieruchomieniem kończyn dolnych. Zalecenia te jednakże nie wskazują optymalnego postępowania w przypadku konieczności zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego.

Odnależono zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży odnaleziono jeden dokument. Brytyjskie wytyczne NICE 2019 dotyczące postępowania przeciwzakrzepowego u kobiet z mechanicznymi zastawkami serca wskazują, że u pacjentek przyjmujących w trzecim trymestrze ciąży warfarynę, należy zmienić leczenie na heparynę drobnocząsteczkową nie później niż w 36+0 tyg. ciąży lub 2 tygodnie przed planowanym porodem, leczenie heparyną drobnocząsteczkową zaś należy przerwać na 24 godziny przed planowanym cięciem cesarskim lub dążyć do rozpoczęcia porodu jak najbliżej 12 godzin od ostatniego podania ostatniej dawki heparyny drobnocząsteczkowej.

Odnaleziono również jeden dokument dotyczący zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych w leczeniu krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych w okresie poprzedzającym hospitalizację. Wytyczne ESVS 2020 zalecają pacjentom z ostrym niedokrwieniem kończyn oczekującym na rewaskularyzację stosowanie heparyn, zaś w przypadku niemowląt i dzieci poniżej 2 roku życia z ostrym niedokrwieniem kończyn zaleca się wstępne postępowanie zachowawcze z heparyną, zaś w przypadku braku poprawy wskutek terapii heparyną, można rozważyć trombolizę lub otwartą rewaskularyzację.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W ramach niniejszego raportu dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2019 roku. W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania enoxaparinum natrium oraz nadroparinum calcicum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, w dniu 19.09.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.55.2019. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 5.2.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja:

- I. terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne
- II. unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej)
 - o wyszukiwanie obejmowało wyłącznie publikacje z badań, gdzie definicja populacji zawierała słowa kluczowe związane z unieruchomieniem i/lub jednoczesnym zastosowaniem opatrunku gipsowego i/lub ortezą, rozumianych jako słownikowe słowa kluczowe
- III. profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży
 - o brano pod uwagę wyłącznie publikacje badań, w których heparyny były podawane w okresie ciąży z wyłączeniem okresu porodu i porodu, gdzie zastosowanie drobnocząsteczkowych heparyn może być rozumiane jako podanie okołoperacyjne we wskazaniu zarejestrowanym jako *u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka, w szczególności poddawanych zabiegom chirurgicznym (...)*
 - o wyłączono prace opisujące wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla pacjentów w *trakcie terapii pomostowej heparynami zamiast antagonisty witaminy K lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową*, które stanowi odrębne wskazanie off-label ujęte w obwieszczeniu
- IV. krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)

Interwencja:

- enoxaparinum natrium
- nadroparinum calcicum

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wyżej wymienionych interwencji terapeutycznych w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne (z/bez metaanalizy), eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją lub bez randomizacji prowadzone w ramach co najmniej III fazy, badania obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne), badania raportujące skuteczność i bezpieczeństwo w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, ≥100 pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję.

Inne: publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, pełne teksty publikacji. Wykluczano doniesienia konferencyjne i rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono nowe dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enoxaparinum natricum oraz nadroparinum calcicum we wskazaniu pozarejestracyjnym:

- I. terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne:

badania pierwotne:

- **Sabry 2022** – prospektywne badanie RCT
- **Bernard 2021** – badanie retrospektywne
- **Patel 2021** – badanie retrospektywne
- **Rebello 2020** – badanie retrospektywne

- III. profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży

badania wtórne:

- **Middleton 2021** – przegląd systematyczny z metaanalizą
- **Jacobson 2020** – przegląd systematyczny z metaanalizą

badania pierwotne:

- **Rottenstreich 2019** – badanie retrospektywne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych doniesień dotyczących stosowania nadroparinum calcicum w omawianych wskazaniach, a także dotyczących stosowania enoxaparinum natricum w sytuacji unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej oraz krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni.

3.3. Wyniki analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa

3.3.1. Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne

3.3.1.1. Sabry 2022

Metodyka

Było to badanie prospektywne, z pojedynczą ślepą próbą, randomizowane i kontrolowane przeprowadzone u pacjentów poddanych izolowanej mechanicznej wymianie zastawki mitralnej (MVR). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy 5 mg (n = 25) lub grupy 3 mg (n = 25) i rozpoczęli leczenie warfaryną odpowiednio w dawkach 5 lub 3 mg. Głównym badaczem był farmakolog kliniczny w danym ośrodku, który był odpowiedzialny za generowanie sekwencji przydziału, rekrutację uczestników i losowe przydzielanie uczestników do interwencji, a także zbieranie danych pacjentów w okresie badania. Pacjenci badani zostali rozpoczęci leczeniem warfaryną w celu pooperacyjnego leczenia przeciwzakrzepowego w połączeniu z enoksaparyną jako środkiem pomostowym 24 godziny po zabiegu. Po osiągnięciu dolnej granicy terapeutycznego zakresu INR (2,5) odstawiono enoksaparynę. Zastrzyki enoksaparyny podawano dwa razy dziennie w dawkach terapeutycznych dostosowanych do masy ciała pacjenta (1 mg/kg).

Populacja

Do badania włączono pacjentów w wieku od 18 do 65 lat. Kryteria wykluczenia obejmowały ciążę lub laktację, zaburzenia czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego ≤ 45 ml/min), niewydolność wątroby (klasa

B lub C w skali Child-Pugh⁴), klinicznie istotne aktywne krwawienie, nawracająca ZŻG lub zatorowość płucna, wyjściowy INR > 1,2, rak, Pochodzenie azjatyckie, niedożywienie lub nadmierne spożycie alkoholu.

Wyniki

- Pod koniec okresu obserwacji porównanie między grupami wykazało, że grupa 5 mg osiągnęła terapeutyczny INR szybciej niż grupa 3 mg (95% CI 1,02; 1,89), ze średnią \pm SD 5,3 \pm 2,0 dni i 6,6 \pm 2,0 dni odpowiednio dla grup 5 mg i 3 mg ($p = 0,033$).
- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy zakres INR w ciągu 3–5 dni, nie różnił się istotnie między dwiema badanymi grupami (grupa 5 mg vs grupa 3 mg: 14 [56%] vs 7 [28%]; $p = 0,08$). Ponadto proporcja czasu spędzonego w zakresie terapeutycznym była porównywalna między obiema grupami.
- W okresie obserwacji mediana liczby odczytów w zakresie, a także liczba odczytów INR, które były > 4 na pacjenta, były statystycznie wyższe w grupie 5 mg. Czterech pacjentów doświadczyło poważnych krwawień w grupie 5 mg w porównaniu z pięcioma pacjentami w grupie 3 mg ($p = 0,589$).
- Jedenastu pacjentów doświadczyło niewielkich krwawień w grupie 5 mg w porównaniu z pięcioma pacjentami w grupie 3 mg ($p = 0,022$). Odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek krwawienia, a także całkowita liczba zdarzeń krwawienia u każdego pacjenta w każdej grupie, nie różniły się istotnie między grupami. Głównymi zgłaszanymi zdarzeniami krwawienia były krwimocz, krwimocz, krwawe wymioty i krwawienie z rany, natomiast drobne krwawienia to krwawienie z nosa, krwawiąca dziąsła i zlokalizowane siniaki.
- Mediana czasu trwania podawania enoksaparyny jako terapii pomostowej była znacząco wyższa w grupie 3 mg ($p < 0,001$). Koszt spożycia enoksaparyny na pacjenta był znacząco niższy w grupie 5 mg w porównaniu z grupą 3 mg, przy medianie USD (IQR) odpowiednio 24,8 (16,5–35,6) w porównaniu z 49,6 (30,8–57,5) ($p = 0,002$).

Wnioski autorów

Skuteczność leczenia przeciwzakrzepowego z zastosowaniem warfaryny w dawce 5 mg u pacjentów z MVR okazała się bardziej korzystna niż w grupie 3 mg.

Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami pod względem występowania poważnych krwawień lub całkowitej liczby krwawień. Jedynie drobne zdarzenia były wyższe w grupie 5 mg, a koszt stosowania terapii pomostowej był wyższy w grupie 3 mg.

Konieczne są dalsze większe randomizowane badania w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa 5 mg w porównaniu z wyższymi dawkami początkowymi warfaryny u pacjentów z MVR.

Spostrzeżenia analityków Agencji

Punktem wyjścia dla przeprowadzonego badania był brak dowodów na uzasadnienie spostrzeżonych przez autorów praktyk klinicznych, w których faworyzowano podawanie warfaryny przy niższych dawkach empirycznych, takich jak 3 mg. Niniejsze badanie wskazuje na zasadność zastosowania enoksaparyny jako terapii pomostowej po inicjacji leczenia warfaryną u pacjentów poddanych izolowanej mechanicznej wymianie zastawki mitralnej. Stosowanie dawki 3 mg powinno być standardem terapii pomostowej pacjentów w analizowanym wskazaniu również ze względu na efektywność kosztową w postaci obniżenia kosztów terapii, co jest zjawiskiem korzystnym zarówno z punktu widzenia płatnika publicznego jak i pacjenta patrząc przez pryzmat korzystniejszych wyników skuteczności dawki 3 mg.

Niniejsza pozycja stanowi doniesienie w zakresie oceny skuteczności stosowania analizowanych substancji czynnych we wskazaniu pozarejestacyjnym terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.

⁴ klasa B w skali Child-Pugh oznacza uzyskanie 7-9 punktów w teście przesiewowym, przekłada się na prawdopodobieństwo rocznego przeżycia na poziomie 80% oraz dwuletniego na poziomie 60%; klasa C oznacza uzyskanie 10-15 punktów w teście i oznacza szacowane prawdopodobieństwa przeżycia odpowiednio na poziomie 45% oraz 35%

Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease-should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? Aliment Pharmacol Ther. 2005 Dec;22(11-12):1079-89. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02691.x. PMID: 16305721.

3.3.1.2. Bernard 2021

Metodyka

Publikacja Bernard 2021 przedstawia wyniki retrospektywnego badania, którego celem była ocena wpływu stosowania terapii pomostowych enoksaparyną na INR⁵, zdarzenia zakrzepowe i duże krwawienia (MBE – ang. major bleeding events) u pacjentów z LVAD (ang. Left Ventricular Assist Device – urządzenie wspomagające lewą komorę serca). Pacjentów podzielono na 2 kohorty (ekspozycja na enoksaparynę, n=50, brak ekspozycji na enoksaparynę, n=21). MBE i zdarzenia zakrzepowe sklasyfikowano jako związane z enoksaparyną, jeśli wystąpiły odpowiednio do 7 dni lub 30 dni po odstawieniu enoksaparyny.

Populacja

Do badania włączano dorosłych pacjentów z LVAD otrzymujący antykoagulację od 1 czerwca 2017 r. do 30 czerwca 2018 r. 71 osób spełniło kryteria włączenia do badania, w tym 50 pacjentów otrzymało łącznie 148 epizodów terapii pomostowych enoksaparyną. Dawkę enoksaparyny rozpoczęto od średniego INR wynoszącego 1,8 przez średni czas trwania 2,8 dnia. Dawkowanie enoksaparyną wyniosło 1 mg/kg mc. Co 12 godzin (84,5% zdarzeń pomostowych), 1 mg/kg mc. co 24 godziny (6,8% zdarzeń pomostowych) i 1,5 mg/kg mc. co 24 godziny (8,7% zdarzeń pomostowych).

Wyniki

Zgodnie z wynikami jeden MBE (związany ze stosowaniem enoksaparyny) wystąpił 6 dni po odstawieniu enoksaparyny, co zbiegło się ze wzrostem INR z 1,8 do 4,7. Jedno zdarzenie zakrzepowe (związane ze stosowaniem enoksaparyny) wystąpiło 2 dni po odstawieniu enoksaparyny przy INR wynoszącym 5,0.

Dla całego okresu badania w kohorcie pacjentów, u których stosowano terapię pomostową enoksaparyną krwawienie wystąpiło u 8/50 osób, w kohorcie bez terapii pomostowej krwawienie wystąpiło u 3/21 pacjentów (p=0,856, OR=1,14, 95% CI (0,27-4,81)). Zdarzenia zakrzepowe wystąpiły u 10/50 pacjentów z grupy z poddanej terapii enoksaparyną i u żadnego z grupy kontrolnej.

3.3.1.3. Patel 2021

Metodyka

Do retrospektywnego badania Patel 2021 włączono pacjentów z LVAD (ang. Left Ventricular Assist Device – urządzenie wspomagające lewą komorę serca) HeartMate II (HM II) oraz HeartWare HVAD, którzy otrzymywali enoksaparynę jako terapię "pomostową". Celem badania była ocena częstości występowania krwawień i zdarzeń zakrzepowych oraz porównanie wyników między urządzeniami HeartMate II (HM II) oraz HeartWare HVAD.

Populacja

Oceniono 257 epizodów "pomostowania" u 54 pacjentów, w tym 35 z urządzeniem HM II i 19 z urządzeniem HVAD, którzy przeszli odpowiednio 176 i 81 epizodów pomostowych. Mediana wieku pacjentów z HM II była wyższa w porównaniu z pacjentami z HVAD (62 vs 53 lata, P=0,01). W grupie HMII była także znacząco większą częstość występowania migotania przedsionków (49% vs 5%, P < 0,01). Wszystkie inne cechy wyjściowe były podobne między 2 grupami. Mediana INR przed terapią pomostową była niższa w grupie HM II w porównaniu z grupą HVAD (1,5 vs 1,7, P < 0,01), jednak nie było różnicy w medianie czasu trwania terapii "pomostowej" (7 vs 7 dni, P=0,42).

Wyniki

Odnotowano łącznie 30 (12%) epizodów krwawienia, z czego większość w grupie HM II niż HVAD (26 [15%] vs 4 [5%], P=0,02). W grupie HM II wystąpiło 13 (50%) krwawień podczas terapii pomostowej i pozostałych 13 (50%) miało miejsce po epizodzie "pomostowym", podczas gdy wszystkie 4 krwawienia w grupie HVAD miały miejsce po zakończeniu terapii pomostowej. Mediana czasu do krwawienia występującego po zakończeniu terapii pomostowej wyniosła 7 dni w obu grupach.

Wystąpiły 3 (1%) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe u 2 (4%) pacjentów z urządzeniem HVAD i u żadnego z grupy z HMII. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe miały miejsce w trakcie 30 dni trwania terapii pomostowej.

⁵ INR (ang. international normalized ratio - międzynarodowy współczynnik znormalizowany, służący do interpretacji wyniku pomiaru czasu protrombinowego),

Podsumowując, zastosowanie leczenia pomostowego enoksaparyną wiąże się z większą częstością krwawień u pacjentów z urządzeniem HM II w porównaniu z urządzeniem HVAD.

3.3.1.4. **Rebello 2020**

Metodyka

Rebello 2020 to badanie retrospektywne, którego celem była ocena zdarzeń niepożądanych związanych z terapią pomostową heparynami (hep-bridge) w porównaniu z tymczasowym zaprzestaniem stosowania leków przeciwzakrzepowych (no-bridge) u pacjentów po procedurze kolonoskopii. W kohorcie no-bridge zaprzestano stosowania warfaryny na 5 dni przed zabiegiem. W kohorcie hep-bridge, na 5 dni przed zabiegiem warfarynę zastąpiono podskórną enoksaparyną. Pierwszorzędownym punktem końcowym było krwawienie po polipektomii.

Populacja

Włączono łącznie 662 pacjentów, z których 551 poddano polipektomii (83,2%) (średni wiek wyniósł 68,6 lat; 97,6% stanowili mężczyźni). 470 kolonoskopii wykonano bez terapii pomostowej (no-bridge) i 192 z terapią pomostową (hep-bridge).

Wyniki

Krwawienie po polipektomii wystąpiło w 7,85% zabiegów: 5,7% w kohorcie no-bridge, w porównaniu do 13,0% procedur hep-bridge ($P=0,0038$). Zdarzenia niepożądane w obrębie układu krążenia lub zdarzenia zakrzepowe wystąpiły po 2,6% procedur no-bridge i 5,2% procedur hep-bridge ($P=0,1176$). Nieplanowane wizyty lekarskie lub pobyty na oddziale ratunkowym w ciągu 30 dni, zostały zgłoszone po 18,7% procedur no-bridge i 29,7% procedur hep-bridge ($P<0,0001$).

Podsumowując, zastosowanie terapii pomostowej u pacjentów przed polipektomią wiązało się z większą częstością występowania krwawień i większej liczby nieplanowanych wizyt lekarskich i pobyków na oddziale ratunkowym i w porównaniu z zaprzestaniem stosowania wszystkich leków przeciwzakrzepowych.

3.3.2. **Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży**

3.3.2.1. **Middleton 2021**

Charakterystyka przeglądu

Randomizowane badania z grupą kontrolną porównujące jakąkolwiek interwencję, która może zapobiegać żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (VTE) z placebo lub brakiem leczenia lub dwiema lub więcej interwencjami w celu zapobiegania VTE. Wykluczono próby quasi-randomizowane i próby w schemacie naprzemiennym, jednak planowano włączenie prób randomizowanych klasterowo. Uwzględniono również badania zgłoszone jedynie jako abstrakty, z których można było wyodrębnić odpowiednie dane z tekstu. Gdy nie było to możliwe, zaklasyfikowano je jako oczekujące na dalszą publikację ich wyników.

Uwzględniono kobiety, które były w ciąży lub rodziły w ciągu ostatnich sześciu tygodni, ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ. Kobiety zwiększonego ryzyka to te, które przeszły po cięciu cesarskim, z nabytą lub dziedziczną trombofilią i/lub innymi czynnikami ryzyka ŻChZZ. Wykluczono kobiety ze sztucznymi zastawkami serca.

Wszystkie środki profilaktyki przeciwzakrzepowej (tj. interwencje mogące zmniejszyć ryzyko ŻChZZ) były kwalifikowalne, w tym poniższe.

1. Interwencje farmakologiczne:

- heparyna niefrakcjonowana (UFH);
- heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH);
- aspiryna;
- warfaryna;
- skrobia hydroksyetylowa (HES);
- inny.

2. Interwencje nefarmakologiczne:

- pończochy uciskowe o stopniowanym ucisku;
- przerywany ucisk pneumatyczny (przerywany ucisk łydek podczas zabiegu);
- wczesna mobilizacja;
- nadzór (badania przesiewowe w kierunku bezobjawowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w celu zapobiegania objawowej zakrzepicy żył głębokich (ZZG) lub zatorowości płucnej (ZP).

Wyniki

W poprzedniej wersji przeglądu (Bain 2014⁶) uwzględniono 19 badań (32 raporty), wykluczono 23 badania, osiem badań (13 raportów) oceniono jako trwające, a dwa raporty zostały sklasyfikowane w oczekiwaniu na dalszą klasyfikację. Zaktualizowane wyszukiwania rejestru badań ciążyowych i porodowych Cochrane w dniu 18 października 2019 r. wykazały 39 nowych rekordów; dodatkowe wyszukiwanie znalazło pięć nowych rekordów. W tej aktualizacji oceniliśmy te nowe rekordy, a także dwa oczekujące rekordy badań klasyfikacyjnych i 13 rekordów trwających badań z Bain 2014.

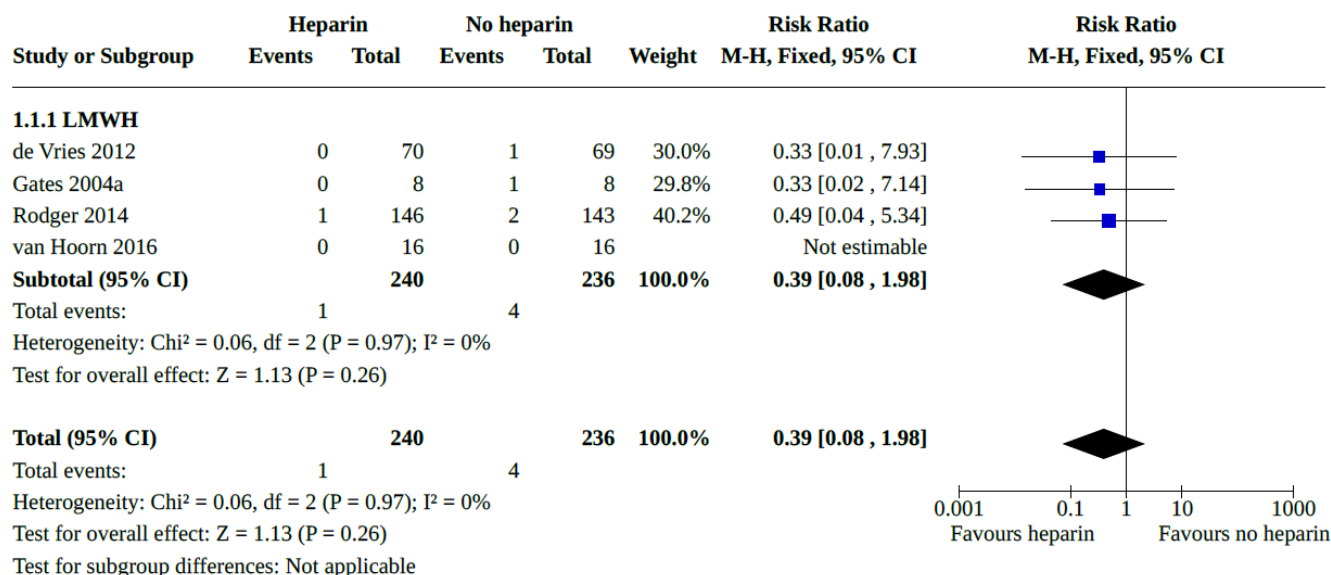
Do przeglądu włączono 10 nowych badań i wykluczono 10 kolejnych badań.

- 7 badań jest wymienionych jako trwające; a 2 badania oczekują na klasyfikację.

Podsumowując, aktualna aktualizacja przeglądu obejmuje:

- łącznie 29 badań (66 raportów lub 62 raporty unikalne),
- 32 badania wykluczone (38 raportów),
- 7 trwających badań (13 raportów) oraz
- 8 badań (dziewięć raportów) oczekujących na klasyfikację.

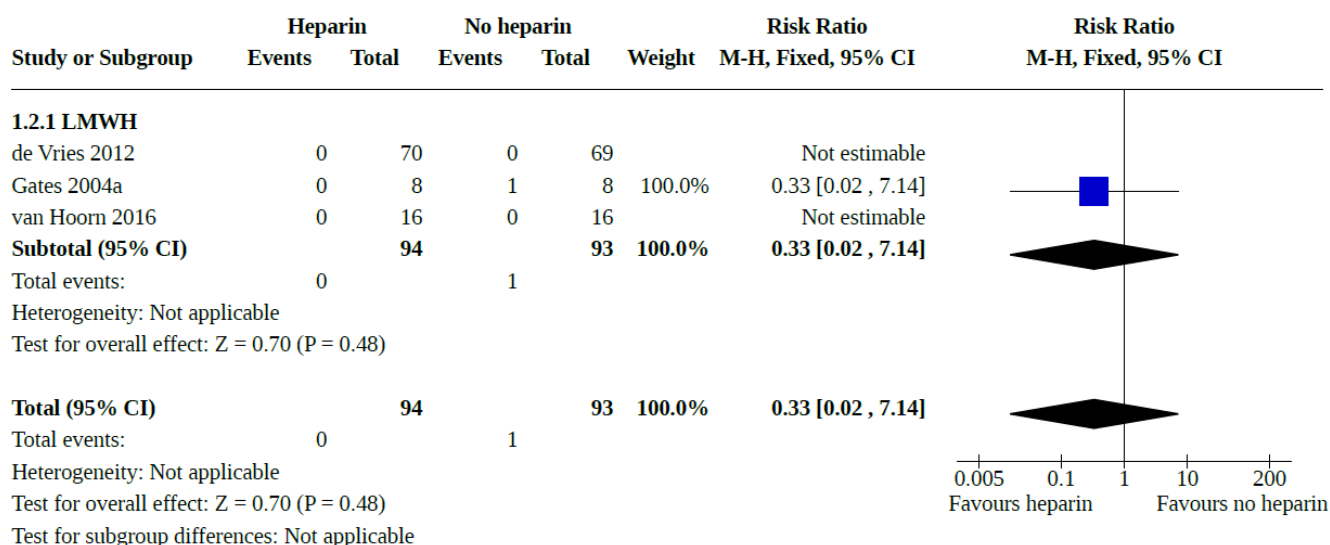
W tej aktualizacji przeglądu uwzględniono łącznie 29 badań (z udziałem 3 839 kobiet). Wszystkie włączone badania były badaniami randomizowanymi indywidualnie. Każda z trzech prób miała trzy ramiona.



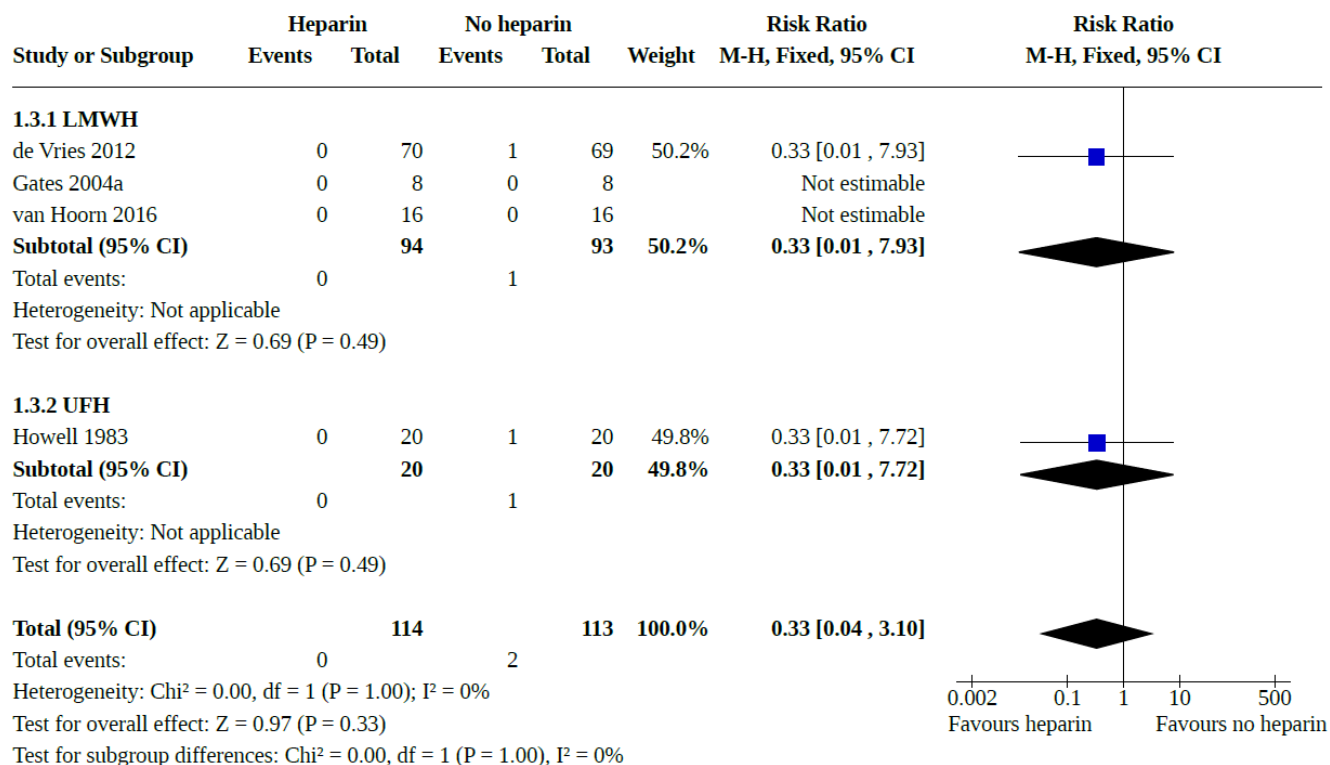
Rysunek 1. Wykres typu forest plot - porównanie 1: profilaktyka przedporodowa (± poporodowa): heparyna (LMWH lub UFH) w porównaniu z brakiem leczenia/placebo, objawowe zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

⁶ Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 11;(2):CD001689. doi: 10.1002/14651858.CD001689.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 29;3:CD001689. PMID: 24519568.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001689.pub3>



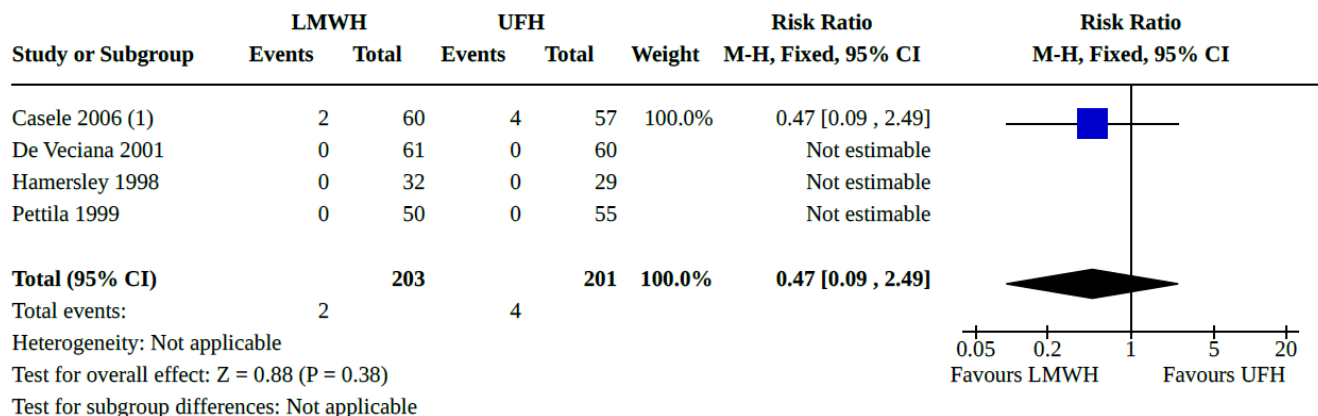
Rysunek 2. Wykres typu forest plot - porównanie 1: profilaktyka przedporodowa (± poporodowa): heparyna (LMWH lub UFH) w porównaniu z brakiem leczenia/placebo, objawowa zatorowość płucna



Rysunek 3. Wykres typu forest plot - porównanie 1: profilaktyka przedporodowa (± poporodowa): heparyna (LMWH lub UFH) w porównaniu z brakiem leczenia/placebo, objawowa zakrzepica żył głębokich

- Wpływ heparyn (LMWH lub UFH) w porównaniu z brakiem leczenia lub placebo na:
 - objawowe zdarzenia zakrzepowo-zatorowe - współczynnik ryzyka (RR) 0,39; 95% przedział ufności (CI) 0,08 do 1,98; 4 badania, 476 kobiet;
 - objawowa zatorowość płucna – PE (RR 0,33 95% CI 0,02; 7,14; 3 badania, 187 kobiet oraz
 - objawowa zakrzepica żył głębokich – ZŻG (RR 0,33; 95% CI 0,04; 3,10; 4 badania, 227 kobiet
 był bardzo niepewny – wszystkie dane o bardzo niskiej pewności.
- Skutki stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w porównaniu z brakiem leczenia lub placebo były bardzo niepewne dla:

- odklejenia łożyska (RR 1,00; 95% CI 0,31; 3,20; 3 badania, 463 kobiety),
- krwotoku okołoporodowego (RR 0,65; 95% CI 0,24; 1,79; 1 badanie, 289 kobiet);
- krwawienie inne niż duże/mniejsze (obserwowano możliwy wzrost w przypadku LMWH) (RR 2,12; 95% CI 1,15; 3,93; 1 badanie, 284 kobiety); oraz
- duże krwawienie (RR 1,48; 95% CI 0,25; 8,72; 1 badanie, 284 kobiety).
- Skutki UFH w porównaniu z brakiem leczenia lub placebo były bardzo niepewne dla:
 - przedporodowego krwawienia z pochwy (RR 1,00; 95% CI 0,16; 6,42; 1 badanie, 40 kobiet)
 - i krwotoku poporodowego (RR 3,00; 95% CI 0,13; 69,52; 1 badanie, 40 kobiety).



Footnotes

(1) Not clear if events were symptomatic, described as "recurrent thrombosis".

Rysunek 4. Wykres typu forest plot - porównanie 2: profilaktyka przedporodowa (± poporodowa): LMWH w porównaniu z UFH, objawowe zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

- Wpływ heparyn drobnocząsteczkowych w porównaniu z niefrakcjonowanymi na:
 - objawowe zdarzenia zakrzepowo-zatorowe był bardzo niepewny (RR 0,47; 95% CI 0,09; 2,49; 4 badania, 404 kobiety; dowody o bardzo niskiej pewności).
 - Nie było przypadków objawowej ZTP (3 badania, 287 kobiet) lub
 - objawowej ZŻG (3 badania, 287 kobiet) w grupach LMWH lub UFH.
- Skutki stosowania LMWH w porównaniu z brakiem leczenia lub placebo były bardzo niepewne dla:
 - siniaków większych niż 2,5 cm (zaobserwowano możliwe zmniejszenie w przypadku LMWH) (RR 0,18; 95% CI 0,09; 0,36; 1 badanie, 121 kobiet),
 - krwawienia przy urodzeniu (RR 3,80 95% CI 0,44; 32,99; 1 badanie, 117 kobiet) oraz
 - „powikłań krwotocznych” (zaobserwowano możliwą redukcję w przypadku LMWH) (RR 0,28; 95% CI 0,15; 0,53; 1 badanie, 105 kobiet).
- LMWH w porównaniu z UFH może zmniejszać działania niepożądane wystarczające do przerwania leczenia, ale dane te były bardzo niepewne (RR 0,07; 95% CI 0,01 do 0,54; 2 badania, 226 kobiet; dane naukowe o bardzo małej pewności). Wpływ LMWH w porównaniu z UFH na działania niepożądane (pieczenie wstrzyknięcia) niewystarczające do przerwania leczenia było bardzo niepewne (RR 0,79; 95% CI 0,53 do 1,18; 1 badanie, 121 kobiet).

- Badanie wykazało zmienność epizodów krwawienia; wpływ skorygowanej dawki w porównaniu do stałej dawki heparyn drobnocząsteczkowych na:
 - odklejenie łożyska (RR 0,22; 95% CI 0,03 do 1,95; 1 badanie, 140 kobiet),
 - krwotok poporodowy (RR 0,08; 95% CI 0,00 do 1,44; 1 badanie, 140 kobiet) oraz
 - „krwawienia - skutki uboczne” (brak zdarzeń);był bardzo niepewny.

Wnioski

Profilaktyka przedporodowa (± poporodowa): efekty były bardzo niepewne (dane naukowe o bardzo niskiej pewności, gdzie oceniano; lub niemożliwe do ustalenia ze względu na brak zdarzeń) we wszystkich porównaniach, w których zgłaszano:

- objawowe zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, objawową zatorowość płucną (PE), objawową żyłę głęboką zakrzepica (ZŻG) i/lub działania niepożądane wystarczające do przerwania leczenia (heparyna vs. brak leczenia/placebo (maksymalnie 4 badania, 476 kobiet);
- heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH) vs. kobiet), LMWH w dawce dostosowanej w porównaniu ze stałą dawką (maksymalnie w jednym badaniu, 144 kobiety),
- pończochy uciskowe w porównaniu z brakiem leczenia (maksymalnie w jednym badaniu, 44 kobiety).

Nie zgłoszono zgonu matki w żadnym z analizowanych badań.

Obecne dowody są bardzo niepewne, jeśli chodzi o wpływ profilaktyki przeciwzakrzepowej w czasie ciąży i we wczesnym okresie poporodowym na ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i działań niepożądanych u kobiet ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). Skutki były bardzo niepewne (lub niemożliwe do oszacowania ze względu na brak zdarzeń) we wszystkich porównaniach przedporodowych, śródporodowych i poporodowych, w których odnotowano krytyczne wyniki:

- objawowe zdarzenia zakrzepowo-zatorowe,
- objawowa zatorowość płucna (ZP),
- objawowa zakrzepica żył głębokich (DVT) i/lub działania niepożądane wystarczające przerwać leczenie.

Dowody na te krytyczne wyniki zostały ocenione jako bardzo niska pewność, głównie z powodu ograniczeń projektu badania i znacznej niedokładności (zwykle z powodu małej częstości zdarzeń i małej liczby badań i uczestników przypadających na wynik).

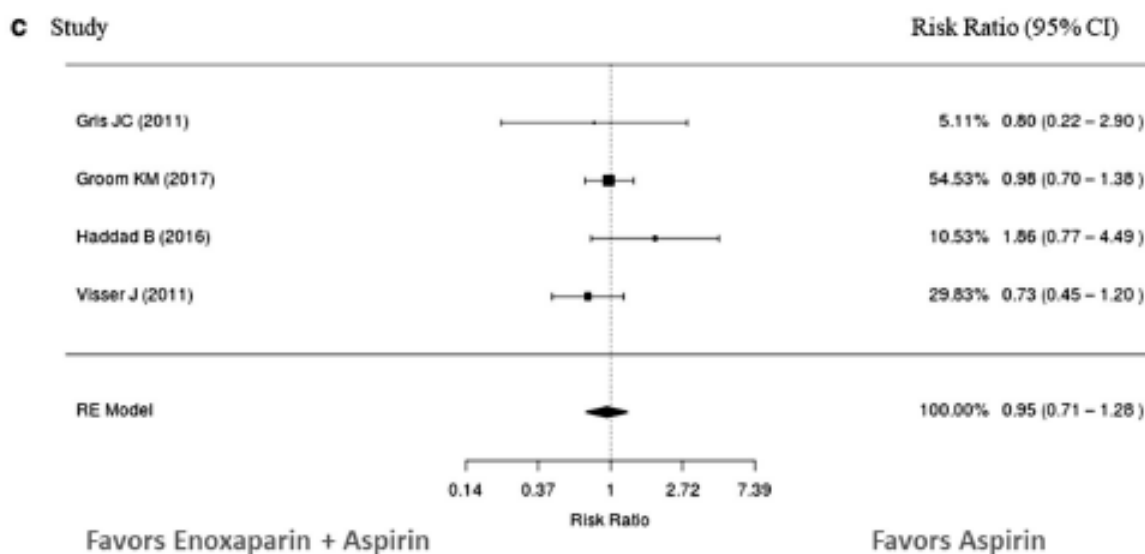
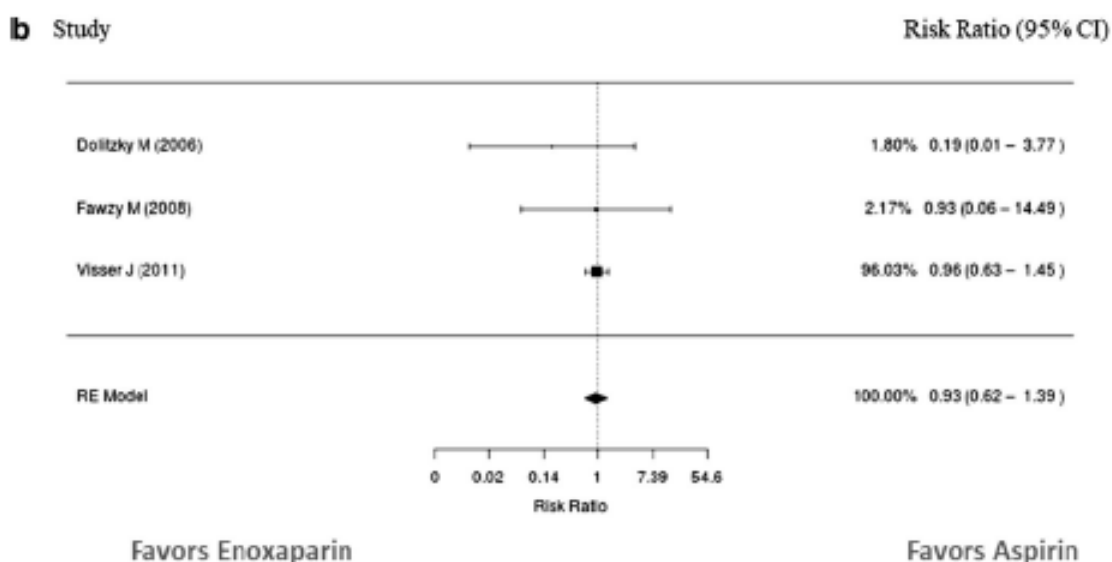
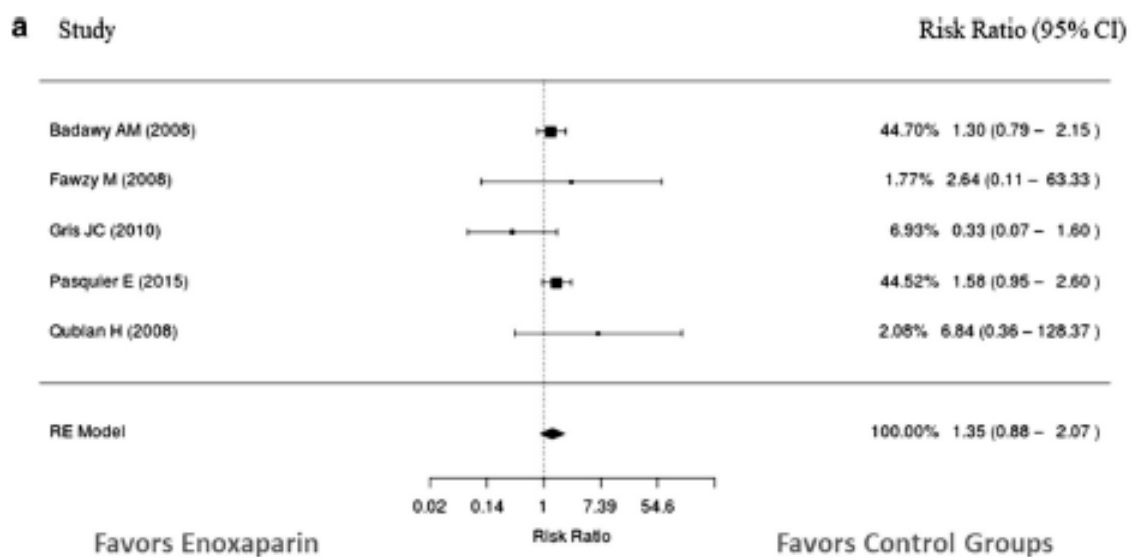
3.3.2.2. Jacobson 2020

Metodyka

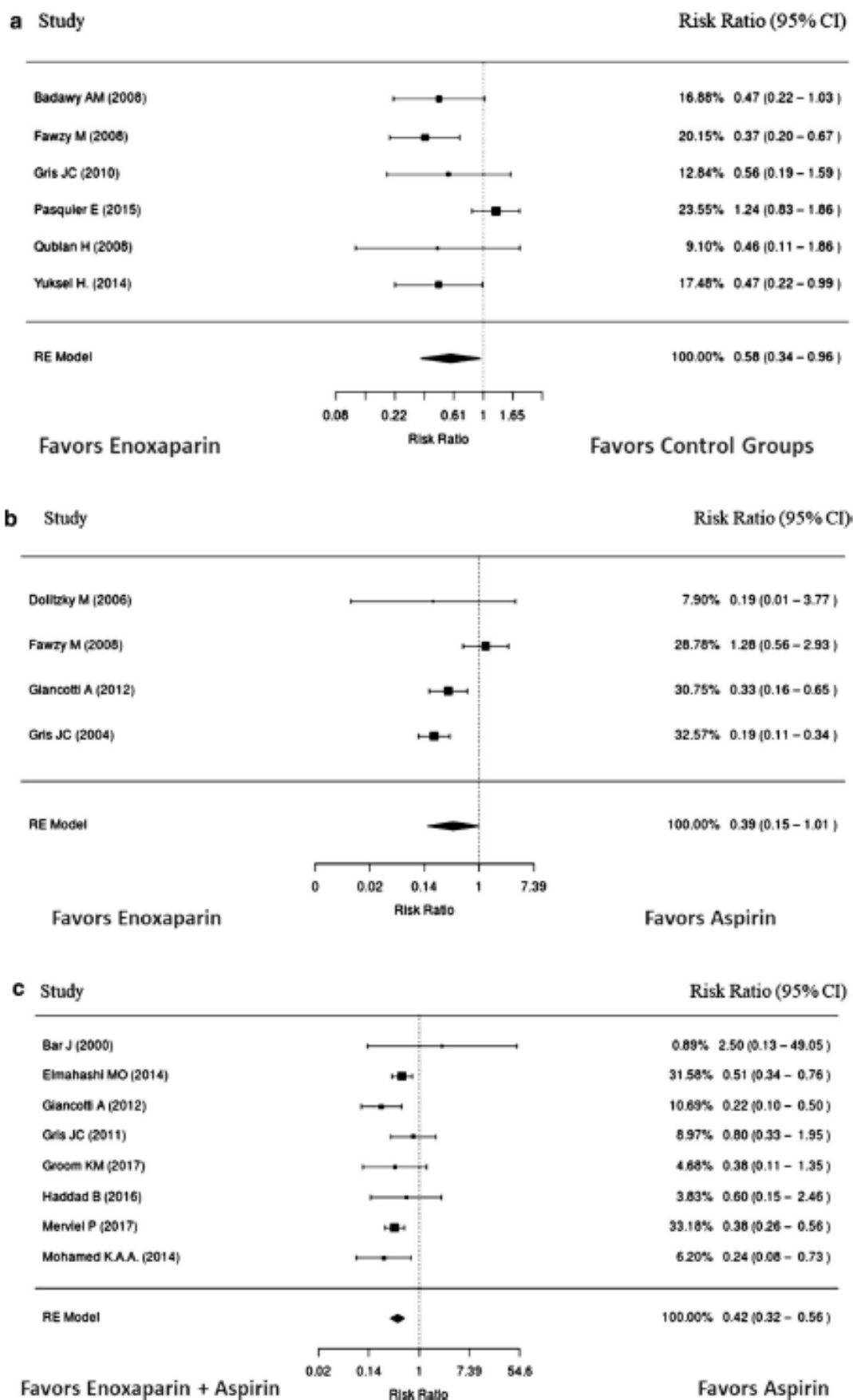
Przegląd systematyczny badań klinicznych lub obserwacyjnych w bazach PubMed, Embase i Cochrane z metaanalizą dot. bezpieczeństwa i skuteczności stosowania enoksaparyny w czasie ciąży. Wykluczano badania dot. pacjentek z wszczepioną sztuczną zastawką serca. W metaanalizie wykorzystano model efektów losowych.

Wyniki

Włączono 24 badania. Tylko jedno badanie RCT i jedno obserwacyjne oceniało skuteczność enoksaparyny w profilaktyce zakrzepowej, dlatego nie przeprowadzono metaanalizy wyników dot. skuteczności. Epizody krwawień odnotowano nieistotnie statystycznie częściej u pacjentek przyjmujących enoksaparynę w porównaniu z placebo (RR 1,35 [0,88-2,07]) i rzadziej niż w grupie przyjmującej aspirynę (RR 0,93 [0,62-1,39]). U pacjentek z historią wielokrotnych utrat ciąży, odsetek utraconych ciąży był statystycznie mniejszy w grupie stosującej enoksaparynę niż w grupie placebo / bez leczenia (RR 0,58 [0,34-0,96]), w grupie stosującej enoksaparynę + aspirynę w porównaniu z samą aspiryną (RR 0,42 [0,32-0,56]) oraz nieistotnie statystycznie mniejszy w grupie stosującej enoksaparynę w porównaniu z aspiryną (RR 0,39 [0,15-1,01]). Autorzy odnotowali znaczną heterogeniczność badań ($I^2 > 60\%$).



Rysunek 1. Ryzyko względne krwawień dla porównań enoksaparyna vs placebo / brak leczenia, enoksaparyna vs aspiryna oraz enoksaparyna + aspiryna vs aspiryna



Rysunek 2. Ryzyko względne utraty ciąży dla porównań enoksaparyna vs placebo / brak leczenia, enoksaparyna vs aspiryna oraz enoksaparyna + aspiryna vs aspiryna

3.3.2.3. **Rottenstreich 2019**

Metodyka

Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne. Grupę badaną stanowiły pacjentki ze zdiagnozowaną latach 2004-2018 zakrzepicę zatok żylnych mózgowia (ang. cerebral sinus vein thrombosis, CSVT), które następnie zaszyły w ciążę (75 ciąż u 65 pacjentek). Grupę kontrolną stanowiły pacjentki z ciążą pojedynczą (296 ciąż), dobrane pod względem wieku kobiety, bez historii CSVT.

Wyniki

Mediana czasu pomiędzy ciążą i epizodem CSVT wyniosła 4,2 [2,7-6,8] lat. W przypadku 68 ciąż w grupie badanej (91,9%) stosowano enoksaparynę, a w przypadku 12 (16,2%) dodatkowo aspirynę w niskich dawkach. 54 ciążę (73,0%) zakończyły się żywym urodzeniem, 20 (27,0%) poronieniem. Stosowanie terapii przeciwzakrzepowej wiązało się z większym prawdopodobieństwem żywego urodzenia ($P < 0,001$). Dodatkowe stosowanie aspiryny w niskich dawkach wiązało się z niższym prawdopodobieństwem późnych powikłań ciąży ($P = 0,03$). Nie obserwowano kolejnych epizodów CSVT, innych epizodów zakrzepowych ani dużych krwawień. W grupie kontrolnej odsetek żywych urodzeń był wyższy ($P = 0,007$), a odsetek powikłań ciąży niższy ($P = 0,01$), niż w grupie badanej.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
ASIPP 2019	Kaye AD, Manchikanti L, Novitch MB et al. Responsible, Safe, and Effective Use of Antithrombotics and Anticoagulants in Patients Undergoing Interventional Techniques: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. <i>Pain Physician</i> 2019; 22:S75-S128
CHEST 2022	Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JI, Dager WE, Dunn AS, Fargo RA, Levy JH, Samama CM, Shah SH, Sherwood MW, Tafur AJ, Tang LV, Moores LK, Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline CHEST (2022), doi: https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.07.025 .
ESVS 2020	Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. <i>Eur J Vasc Endovasc Surg</i> (2020) 59, 173e218.
ESVS 2021	Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. <i>Eur J Vasc Endovasc Surg</i> (2021) 61, 9e82.
NICE 2019	Intrapartum care for women with existing medical conditions or obstetric complications and their babies. NICE guideline; Published: 6 March 2019; www.nice.org.uk/guidance/ng121 .
NICE 2021	Venous thromboembolism in adults. Quality standard; Published: 19 August 2021; www.nice.org.uk/guidance/qs201 .
Pozostałe publikacje	
Bernard 2021	Bernard AM, et al. Enoxaparin Use and Adverse Events in Outpatients With a Continuous Flow Left Ventricular Assist Device at a Single Institution. <i>J Pharm Pract.</i> 2022 Jun;35(3):422-426. doi: 10.1177/0897190021993382. Epub 2021 Mar 2.
Jacobson 2020	Jacobson B, et al. Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Adv Ther.</i> 2020 Jan;37(1):27-40. doi: 10.1007/s12325-019-01124-z. Epub 2019 Oct 31.
Middleton 2021	Middleton P, Shepherd E, Gomersall JC. Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period (Review). <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2021 Mar 29;3(3):CD001689. doi: 10.1002/14651858.CD001689.pub4.
Patel 2021	Patel M, Ahuja T, Arnouk S, Gidea C, Reyentovich A, Smith DE 3rd, Moazami N, Papadopoulos J, Lewis TC. Comparison of Outcomes of Enoxaparin Bridge Therapy in HeartMate II versus HeartWare HVAD Recipients. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther.</i> 2021 Sep;26(5):473-479. doi: 10.1177/10742484211006998. Epub 2021 Apr 12.
Rebello 2020	Rebello D, Bakhit M, McCarty TR, Machan JT, Nagar A, Moss SF. Heparin bridge is associated with more post-polypectomy bleeding and emergency department visits among anticoagulated patients. <i>Ann Gastroenterol.</i> 2020 Jan-Feb;33(1):73-79. doi: 10.20524/aog.2019.0430. Epub 2019 Nov 1.
Rottenstreich 2019	Rottenstreich A, et al. Factors associated with pregnancy outcomes in women with a history of cerebral sinus venous thrombosis. <i>J Thromb Thrombolysis.</i> 2020 Jul;50(1):151-156. doi: 10.1007/s11239-019-01978-8.
Sabry 2022	Sabry S., Mohamed El Wakee L., Saleh A., Ahmed M.A. Comparison of Warfarin Initiation at 3 mg Versus 5 mg for Anticoagulation of Patients with Mechanical Mitral Valve Replacement Surgery: A Prospective Randomized Trial, <i>Clin Drug Investig.</i> 2022 Apr;42(4):309-318. doi: 10.1007/s40261-022-01137-7. Epub 2022 Mar 10.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu

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								
Enoxaparinum natricum								
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990774920	274,80	288,54	305,35	210,70	ryczałt	99,98
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990048328	49,85	52,34	60,01	42,14		21,07
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990048427	100,17	105,18	116,57	84,28		35,49
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990774821	141,17	148,23	161,90	126,42		38,68
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990775026	182,65	191,78	207,17	168,56		42,88
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990891429	303,36	318,53	336,21	252,84		89,77
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990891528	359,94	377,94	396,90	316,05		88,85
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05906395161096	174,95	183,70	200,51	200,51		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	42,14		3,20
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	05906395161034	71,84	75,43	86,82	84,28		5,74
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05906395161058	105,88	111,17	124,85	124,85		3,20
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05906395161072	140,65	147,68	163,07	163,07		4,27

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								
Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.	05906395161126	204,12	214,33	232,00	232,00		6,40
Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.	05906395161164	255,15	267,91	286,86	286,86		8,00
Nadroparinum calcicum								
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990075621	53,88	56,57	64,24	42,14	ryczałt	25,30
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990716821	71,82	75,41	84,51	56,19		31,52
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990075720	107,73	113,12	124,51	84,28		43,43
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990716920	138,24	145,15	158,25	112,37		49,08
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990075829	170,73	179,27	193,52	140,47		56,61
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990836932	197,24	207,10	222,49	168,56		58,20
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990837038	265,25	278,51	295,61	224,75		76,55
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990837137	322,49	338,61	356,86	280,93		83,04

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 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 19.09.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
25	((("lower extremity"[MeSH Terms] OR ("lower"[All Fields] AND "extremity"[All Fields]) OR "lower extremity"[All Fields] OR ("lower"[All Fields] AND "limbs"[All Fields]) OR "lower limbs"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND (("ischaemia"[All Fields] OR "ischemia"[MeSH Terms] OR "ischaemias"[All Fields] OR "ischemias"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication])) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND ("nadroparin"[MeSH Terms] OR "nadroparin"[All Fields] OR "nadroparine"[All Fields] OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "enoxaparine"[All Fields] OR "enoxaparin s"[All Fields] OR "enoxaparins"[All Fields]))) AND (2019/10:3000/12/12[pdat])	4
24	((("lower extremity"[MeSH Terms] OR ("lower"[All Fields] AND "extremity"[All Fields]) OR "lower extremity"[All Fields] OR ("lower"[All Fields] AND "limbs"[All Fields]) OR "lower limbs"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND (("ischaemia"[All Fields] OR "ischemia"[MeSH Terms] OR "ischaemias"[All Fields] OR "ischemias"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication])) AND (2019/10:3000/12/12[pdat])	1 395
23	("lower extremity"[MeSH Terms] OR ("lower"[All Fields] AND "extremity"[All Fields]) OR "lower extremity"[All Fields] OR ("lower"[All Fields] AND "limbs"[All Fields]) OR "lower limbs"[All Fields]) AND (2019/10:3000/12/12[pdat])	28 618
22	("ischaemia"[All Fields] OR "ischemia"[MeSH Terms] OR "ischemia"[All Fields] OR "ischaemias"[All Fields] OR "ischemias"[All Fields]) AND (2019/10:3000/12/12[pdat])	56 124
21	((("thromboembolic"[All Fields] OR "thromboembolism"[MeSH Terms] OR "thromboembolism"[All Fields] OR "thromboembolisms"[All Fields] OR "thromboembolization"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND (((("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication]) OR (("gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields] OR "pregnants"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication])) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND ("nadroparin"[MeSH Terms] OR "nadroparin"[All Fields] OR "nadroparine"[All Fields] OR "enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "enoxaparine"[All Fields] OR "enoxaparin s"[All Fields] OR "enoxaparins"[All Fields]))) AND (2019/10:3000/12/12[pdat])	20
20	((("thromboembolic"[All Fields] OR "thromboembolism"[MeSH Terms] OR "thromboembolism"[All Fields] OR "thromboembolisms"[All Fields] OR "thromboembolization"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND (((("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication]) OR (("gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields] OR "pregnants"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication])) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND (2019/10:3000/12/12[pdat])	806
19	("thromboembolic"[All Fields] OR "thromboembolism"[MeSH Terms] OR "thromboembolism"[All Fields] OR "thromboembolisms"[All Fields] OR "thromboembolization"[All Fields]) AND (2019/10:3000/12/12[pdat])	17 420
18	((("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication]) OR (("gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields] OR "pregnants"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication])) AND (2019/10:3000/12/12[pdat])	122 128
17	("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields]) AND (2019/10:3000/12/12[pdat])	116 977
16	("gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields] OR "pregnants"[All Fields]) AND (2019/10:3000/12/12[pdat])	38 171
15	(((((("orthotic devices"[MeSH Terms] OR ("orthotic"[All Fields] AND "devices"[All Fields]) OR "orthotic devices"[All Fields] OR "orthosis"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication]) OR (("plaster"[All Fields] OR "plastered"[All Fields] OR "plastering"[All Fields] OR "plasters"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND (("bandaged"[All Fields] OR "bandager"[All Fields] OR "bandagers"[All Fields] OR "bandages"[MeSH Terms] OR "bandages"[All Fields] OR "bandage"[All Fields] OR "bandaging"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication])) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND ("nadroparin"[MeSH Terms] OR "nadroparin"[All Fields] OR "nadroparine"[All Fields] OR "enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "enoxaparine"[All Fields] OR "enoxaparin s"[All Fields] OR "enoxaparins"[All Fields]))) AND (2019/10:3000/12/12[pdat])	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
14	(((("orthotic devices"[MeSH Terms] OR ("orthotic"[All Fields] AND "devices"[All Fields]) OR "orthotic devices"[All Fields] OR "orthosis"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication]) OR ("plaster"[All Fields] OR "plastered"[All Fields] OR "plastering"[All Fields] OR "plasters"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND (("bandaged"[All Fields] OR "bandager"[All Fields] OR "bandagers"[All Fields] OR "bandages"[MeSH Terms] OR "bandages"[All Fields] OR "bandage"[All Fields] OR "bandaging"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication])) AND (2019/10:3000/12/12[mdat])	2 157
13	("orthotic devices"[MeSH Terms] OR ("orthotic"[All Fields] AND "devices"[All Fields]) OR "orthotic devices"[All Fields] OR "orthosis"[All Fields]) AND (2019/10:3000/12/12[mdat])	2 137
12	(("plaster"[All Fields] OR "plastered"[All Fields] OR "plastering"[All Fields] OR "plasters"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication] AND (("bandaged"[All Fields] OR "bandager"[All Fields] OR "bandagers"[All Fields] OR "bandages"[MeSH Terms] OR "bandages"[All Fields] OR "bandage"[All Fields] OR "bandaging"[All Fields]) AND 2019/10/01:3000/12/12[Date - Publication])) AND (2019/10:3000/12/12[mdat])	21
11	("bandaged"[All Fields] OR "bandager"[All Fields] OR "bandagers"[All Fields] OR "bandages"[MeSH Terms] OR "bandages"[All Fields] OR "bandage"[All Fields] OR "bandaging"[All Fields]) AND (2019/10:3000/12/12[mdat])	3 566
10	("plaster"[All Fields] OR "plastered"[All Fields] OR "plastering"[All Fields] OR "plasters"[All Fields]) AND (2019/10:3000/12/12[mdat])	821
9	(((("nadroparin"[MeSH Terms] OR "nadroparin"[All Fields] OR "nadroparine"[All Fields] OR "enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "enoxaparine"[All Fields] OR "enoxaparin s"[All Fields] OR "enoxaparins"[All Fields])) AND (((("heparin"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields] OR "heparine"[All Fields] OR "heparins"[All Fields] OR "heparin s"[All Fields] OR "heparinate"[All Fields] OR "heparinated"[All Fields] OR "heparines"[All Fields] OR "heparinic"[All Fields] OR "heparinisation"[All Fields] OR "heparinized"[All Fields] OR "heparinizing"[All Fields] OR "heparinize"[All Fields] OR "heparinized"[All Fields] OR "heparinizing"[All Fields]) AND ("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields])) OR (("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields]) AND ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields] OR "anticoagulate"[All Fields] OR "anticoagulated"[All Fields] OR "anticoagulating"[All Fields] OR "anticoagulation"[All Fields] OR "anticoagulations"[All Fields] OR "anticoagulative"[All Fields])) OR (("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields]))) AND (2019/10:3000/12/12[mdat])	26
8	("nadroparin"[MeSH Terms] OR "nadroparin"[All Fields] OR "nadroparine"[All Fields] OR "enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "enoxaparine"[All Fields] OR "enoxaparin s"[All Fields] OR "enoxaparins"[All Fields])) AND (((("heparin"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields] OR "heparine"[All Fields] OR "heparins"[All Fields] OR "heparin s"[All Fields] OR "heparinate"[All Fields] OR "heparinated"[All Fields] OR "heparines"[All Fields] OR "heparinic"[All Fields] OR "heparinisation"[All Fields] OR "heparinized"[All Fields] OR "heparinizing"[All Fields] OR "heparinize"[All Fields] OR "heparinized"[All Fields] OR "heparinizing"[All Fields]) AND ("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields])) OR (("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields]) AND ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields] OR "anticoagulate"[All Fields] OR "anticoagulated"[All Fields] OR "anticoagulating"[All Fields] OR "anticoagulation"[All Fields] OR "anticoagulations"[All Fields] OR "anticoagulative"[All Fields])) OR (("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields])))	152
7	(((("heparin"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields] OR "heparine"[All Fields] OR "heparins"[All Fields] OR "heparin s"[All Fields] OR "heparinate"[All Fields] OR "heparinated"[All Fields] OR "heparines"[All Fields] OR "heparinic"[All Fields] OR "heparinisation"[All Fields] OR "heparinized"[All Fields] OR "heparinizing"[All Fields] OR "heparinize"[All Fields] OR "heparinized"[All Fields] OR "heparinizing"[All Fields]) AND ("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields])) OR (("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields]) AND ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields] OR "anticoagulate"[All Fields] OR "anticoagulated"[All Fields] OR "anticoagulating"[All Fields] OR "anticoagulation"[All Fields] OR "anticoagulations"[All Fields] OR "anticoagulative"[All Fields])) OR (("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields])))	47 723

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
6	("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields])	46 769
5	("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields]) AND ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields] OR "anticoagulate"[All Fields] OR "anticoagulated"[All Fields] OR "anticoagulating"[All Fields] OR "anticoagulation"[All Fields] OR "anticoagulations"[All Fields] OR "anticoagulative"[All Fields])	2 516
4	("heparin"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields] OR "heparine"[All Fields] OR "heparins"[All Fields] OR "heparin s"[All Fields] OR "heparinate"[All Fields] OR "heparinated"[All Fields] OR "heparines"[All Fields] OR "heparinic"[All Fields] OR "heparinisation"[All Fields] OR "heparinised"[All Fields] OR "heparinization"[All Fields] OR "heparinize"[All Fields] OR "heparinized"[All Fields] OR "heparinizing"[All Fields]) AND ("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields])	1 445
3	"nadroparin"[MeSH Terms] OR "nadroparin"[All Fields] OR "nadroparine"[All Fields] OR "enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "enoxaparine"[All Fields] OR "enoxaparin s"[All Fields] OR "enoxaparins"[All Fields]	6 767
2	"nadroparin"[MeSH Terms] OR "nadroparin"[All Fields] OR "nadroparine"[All Fields]	748
1	"enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "enoxaparine"[All Fields] OR "enoxaparin s"[All Fields] OR "enoxaparins"[All Fields]	6 203

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 19.09.2022r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp enoxaparin/	30257
2	exp nadroparin/	4422
3	1 or 2	32492
4	heparin bridging.ab,kf,ti.	402
5	Bridging anticoagulation.ab,kf,ti.	268
6	bridge therapy.ab,kf,ti.	835
7	4 or 5 or 6	1479
8	3 and 7	134
9	plaster.ab,kf,ti.	5465
10	bandage.ab,kf,ti.	4253
11	9 and 10	123
12	orthosis.ab,kf,ti.	5365
13	11 or 12	5485
14	3 and 13	4
15	pregnant.ab,kf,ti.	229808
16	pregnancy.ab,kf,ti.	471886
17	15 or 16	560521
18	thromboembolism.ab,kf,ti.	65385
19	17 and 18	4075
20	3 and 19	527
21	ischaemia.ab,kf,ti.	32470
22	lower limbs.ab,kf,ti.	29907
23	21 and 22	303
24	3 and 23	5

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 19.09.2022r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	enoxaparine	130
#2	nadroparine	79
#3	#1 or #2	157
#4	#3 limits: in Cochrane Reviews	79

5.3. Strategia wyszukiwania wytycznych klinicznych w bazie Pubmed

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 19.09.2022 r.)

Nr wyszukiwania	kwerenda	Liczba rekordów
1	guidelines OR consensus OR recommendations	1 349 573
2	("heparin"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields] OR "heparine"[All Fields] OR "heparins"[All Fields] OR "heparin s"[All Fields] OR "heparinate"[All Fields] OR "heparinated"[All Fields] OR "heparines"[All Fields] OR "heparinic"[All Fields] OR "heparinisation"[All Fields] OR "heparinised"[All Fields] OR "heparinization"[All Fields] OR "heparinize"[All Fields] OR "heparinized"[All Fields] OR "heparinizing"[All Fields]) AND ("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields])	1 445
3	#1 AND #2	316
4	Search: (guidelines OR consensus OR recommendations) AND (("heparin"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields] OR "heparine"[All Fields] OR "heparins"[All Fields] OR "heparin s"[All Fields] OR "heparinate"[All Fields] OR "heparinated"[All Fields] OR "heparines"[All Fields] OR "heparinic"[All Fields] OR "heparinisation"[All Fields] OR "heparinised"[All Fields] OR "heparinization"[All Fields] OR "heparinize"[All Fields] OR "heparinized"[All Fields] OR "heparinizing"[All Fields]) AND ("bridge"[All Fields] OR "bridged"[All Fields] OR "bridges"[All Fields] OR "bridging"[All Fields] OR "bridgings"[All Fields])) Filters: from 2019 - 2022 Sort by: Most Recent	62