



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

## **Enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniu:**

Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej  
u kobiet w ciąży i połogu – w przypadkach innych  
niż określone w ChPL

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

Raport nr: OT.422.1.30.2023

Data ukończenia: 7 czerwca 2023 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 o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** min.. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw.min.art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**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 (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ACOG</b>	The American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>APPT</b>	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin clotting time</i> )
<b>ASH</b>	American Society of Hematology
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>EBCOG</b>	European Board & College of Obstetrics and Gynaecology
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ESG</b>	European Society of Gynecology
<b>ESVS</b>	European Society of Vascular Surgery
<b>FIGO</b>	International Federation of Gynecology and Obstetrics
<b>HDCz</b>	Heparyna drobnocząsteczkowa (ang. <i>low molecular weight heparin, LMWH</i> )
<b>HIT</b>	Małopłytkowość wywołana przez heparynę (ang. <i>heparin induced thrombocytopenia</i> )
<b>HNF</b>	Heparynę niefrakcjonowaną (ang. <i>unfractionated heparin, UFH</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i> )
<b>INR</b>	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i> )
<b>IS</b>	Istotnie statystycznie
<b>IUA</b>	International Union of Angiology
<b>j.m.</b>	Jednostki międzynarodowe
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MR</b>	Rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OHSS</b>	Hiperstimulacja jajników (ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i> )
<b>PSU</b>	Pończochy o stopniowanym ucisku
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PTA</b>	Polskie Towarzystwo Angiologiczne
<b>PTGiP</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
<b>PTK</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>PTS</b>	Zespół pozakrzepowy (ang. <i>post-thrombotic syndrome</i> )
<b>RCOG</b>	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i> )
<b>SP</b>	Scyntygrafia płucna

<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	Ultrasonografia
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
<b>VKA</b>	Antagoniści witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonists</i> )
<b>WATOG</b>	World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>ZP</b>	Zatorowość płucną (ang. <i>pulmonary embolism, PE</i> ).
<b>ZŻG</b>	Zakrzepica żył głębokich (ang. <i>deep vein thrombosis, DVT</i> )
<b>ŻChZZ</b>	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. <i>venous thromboembolism, VTE</i> )

## Spis treści

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Żylna choroba zakrzepowo – zatorowa (ŻChZZ) .....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	10
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>11</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	13
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>	<b>18</b>
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>25</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	25
7.2. Opis badań włączonych do analizy .....	25
7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	28
7.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>31</b>
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>32</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>35</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>37</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	37
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....	39
11.3. Wykaz refundowanych technologii medycznych.....	40

## 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2023-05-29

PLR.4506.7.2023.DŻ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego): Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i porożu – w przypadkach innych niż określone w ChPL

Typ zlecenia: art. 31 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2022 r., poz. 2561, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- enoxaparinum natriicum,
- nadroparinum calcicum

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynne:

- enoxaparinum natriicum
- nadroparinum calcicum,

dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 01.05.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w rozdziale 11.3 Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i porożu – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 z późn. zm.), pismem z dnia 11.05.2023 r. znak PLR.4506.7.2023.DŻ (data wpływu do AOTMiT: 29.05.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- enoxaparinum natrium,
- nadroparinum calcicum

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Należy zaznaczyć, że obecne zlecenie dotyczy rozszerzenia aktualnie refundowanego wskazania o **połóg** zgodnie z opinią prof. dr hab. Krzysztofa Czajkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii.

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### 3.1.1. Żyłna choroba zakrzepowo – zatorowa (ŻChZZ)

###### Definicja

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ, ang. *venous thromboembolism, VTE*) obejmuje zakrzepicę żył głębokich (ZŻG, ang. *deep vein thrombosis, DVT*) i zatorowość płucną (ZP, ang. *pulmonary embolism, PE*).

Zakrzepica żył głębokich to powstanie zakrzepu w układzie żył głębokich (pod powięzią głęboką kończyny), przy czym najczęściej kończyn dolnych. Może dotyczyć żył miednicy i kończyn górnych. Zalegające zakrzepy powodują degenerację ściany żyłnej i zniszczenie zastawek żylnych. Natomiast świeże zakrzepy, po uprzednim oderwaniu i przemieszczeniu się do naczyń w płucach, stanowią przyczynę powstawania zatoru płucnego.

Zakrzepy częściej występują u kobiet w ciąży i w okresie okołoporodowym. Zwiększone ryzyko obserwuje się u kobiet, u których wystąpił ŻChZZ w przeszłości oraz u tych, które urodziły poprzez cesarskie cięcie.

[Źródło: Szczeklik 2021, White 2003, Middleton 2021]

W oparciu o międzynarodową klasyfikację ICD-10 wyróżnia się:

ICD-10: I26 Zator płucny

ICD-10: I80 – Zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył, zatorowość i zakrzepica żylna

Dla ciąży wyróżnia się:

ICD-10: O22 Powikłania żyłne w czasie ciąży

O22.3 zakrzepica żył głębokich w ciąży

Zakrzepica żył głębokich przedporodowa

Dla połogu wyróżnia się:

ICD-10: O87 Powikłania ze strony układu żylnego w okresie połogu

O87.1 Zakrzepica żył głębokich w czasie połogu

Zakrzepica żył głębokich, poporodowa

Zakrzepowe zapalenie żył miednicy, poporodowe

Dla zatoru tętnicy płucnej w czasie ciąży, porodu i połogu wyróżnia się:

ICD-10: O88 Zator położniczy

O88.2 Zator skrzepem krwi z przyczyn położniczych

Zator (tętnicy płucnej) z przyczyn położniczych BNO

Zator (tętnicy płucnej) połogowy BNO

[Źródło: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, tom I, 2008 r.]

###### Epidemiologia

###### Zapadalność i śmiertelność

W ogólnej populacji, zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku ~ 57 000 osób zapada na ZŻG, a ~ 36 000 na ZP. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest > 3-krotnie większa wśród osób w wieku >65 lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat, a u osób w wieku > 80 lat sięga 5/1000 rocznie. ~ 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku > 60 lat. Zapadalność na ZŻG zależy od indywidualnego zagrożenia zakrzepowego. Szczególną grupę ryzyka stanowią chorzy hospitalizowani, z których około połowa jest obciążona z większym ryzykiem ŻChZZ, zarówno na oddziałach chirurgicznych (~ 65% chorych), jak i internistycznych (~ 42% chorych). ZŻG kończyn górnych jest rzadką chorobą (4-10% przypadków zakrzepicy).

[Źródło: Szczeklik 2021]



ŻChZZ jest chorobą o niskim bezwzględny ryzyku zachorowania, jednakże jest wiodącą przyczyną chorobowości i śmiertelności okołoporodowej kobiet. Zapadalność na ŻChZZ powiązaną z ciążą wynosi 1,2 na 10000 porodów; jest 5-10-krotnie wyższa niż u kobiet nie będących w ciąży w analogicznej grupie wiekowej. W pierwszym trymestrze obserwuje się zwiększone ryzyko zachorowania na ŻChZZ i wynosi ono 40%. U kobiet w ciąży wskaźnik śmiertelności (ang. *case fatality rate*) wynosi 0,68%, przy czym wskaźnik nawrotów choroby wynosi 4,27%. Poważne krwawienie jest jednym z następstw ŻChZZ i wynosi 1,05%. Wraz z rozwojem ŻŻG, znacznie wzrasta ryzyko wystąpienia zespołu pozakrzepowego (ang. *post-thrombotic syndrome*, PTS), co wiąże się z obniżoną jakością życia.

Połów jest uważany za okres największego ryzyka pojawienia się ŻChZZ (przy uwzględnieniu czasu trwania), przy czym główną bezpośrednią przyczyną zgonów kobiet w okresie ciąży i połogów jest zator tętnicy płucnej. Szacuje się, że po urodzeniu dziecka 25-krotnie wzrasta ryzyko pojawienia się ŻChZZ, w porównaniu do analogicznej grupy kobiet w populacji ogólnej. Potrzeba 6 tygodni, aby prawdopodobieństwo zachorowania na ŻChZZ wróciło do poziomu sprzed ciąży.

[Źródła: ASH 2020, Konsensus Polski 2017]

### **Etiologia i patogeneza**

Główne krótkoterminowe czynniki ryzyka zachorowania na ŻChZZ to operacje chirurgiczne w znieczuleniu ogólnym, znaczące ograniczenie mobilności związane z ostrym przebiegiem choroby oraz cesarskie cięcie. Niewielkimi i krótkoterminowymi czynnikami ryzyka są: ciąża i połów oraz terapia estrogenowa.

Długoterminowe czynniki ryzyka to nowotwory, choroba zapalna jelit, choroby autoimmunologiczne, chroniczne infekcje i trwałe brak mobilności. Istotnym czynnikiem wydającym się mieć znaczący wpływ na rozwój ŻŻG jest obecność triady Virchowa: nadmierna krzepliwość krwi, zaburzenia przepływu krwi i uszkodzenie ściany naczynia krwionośnego.

W ciąży występuje zwiększona krzepliwość, wynikająca ze zwiększonych poziomów czynników krzepliwości, a w szczególności czynnika VIII i fibrynogenu, zmniejszonych poziomów białka C, zwiększonej niewrażliwości na aktywowane białko C, zaburzonej fibrynolizy, za co częściowo jest odpowiedzialna produkcja inhibitora aktywatora plazminogenu 2. W 29 tygodniu, obserwuje się też zmniejszenie przepływu krwi do dolnych kończyn o około 50%.

[Źródła: ASH 2020, ESVS 2021]

### **Obraz kliniczny**

Początkowe symptomy ŻŻG to ból i obrzęk kończyny (najczęściej dolnej), natomiast dla ZP to duszność, przyspieszony oddech, ból w klatce piersiowej i krwioplucie. Poważne przypadki ZP mogą objawiać się sinicą i skutkować utratą przytomności i nagłą śmiercią. Około 75-80% przypadków ŻChZZ spowodowanych jest przez ŻŻG, a 20-25% przez ZP.

Ze względu na poważne skutki niewykrucia ŻChZZ i podobieństwo symptomów do fizjologicznej ciąży (ból klatki piersiowej, obrzęk kończyn czy też duszność), liczba wykryć rzeczywistych na liczbę podejrzanych przypadków jest niższa niż w ogólnej populacji.

[Źródło: Middleton 2021]

### **Diagnostyka**

W procesie diagnostycznym należy ocenić prawdopodobieństwo wystąpienia ZP lub ŻŻG. Używaną skalą ryzyka zakrzepowego jest np. skala Wellsa oraz skala genewska (walidacja tylko dla pacjentów ambulatoryjnych). U pacjentów z małym albo średnim prawdopodobieństwem ZP, oznaczane jest stężenie dimeru D w osoczu, natomiast u chorych z dużym prawdopodobieństwem wykonuje się od razu ostateczne badanie obrazowe. Ostateczne badanie diagnostyczne to, w przypadku ZP, przeważnie stosowana angiografia metodą tomografii komputerowej (angio-TK) albo rzadko stosowana w Polsce wentylacyjno-perfuzyjna scyntygrafia płucna (SP). Aby określić wystąpienie ŻŻG niezbędne jest wykonanie ultrasonografii (USG) albo rezonansu magnetycznego (MR).

U kobiet w ciąży oznaczenie poziomu dimeru D ma niską użyteczność ze względu na występujące wyższe normy dla tej populacji pacjentów. Ze względu na wyżej wymienione trudności, specyficzność diagnozy wynosi mniej niż 10%.

[Źródło: ASH 2018b]

## Leczenie i cele leczenia

W celu prewencji ŻChZZ w okresie około ciążyowym używa się środków farmakologicznych i niefarmakologicznych. Do środków farmakologicznych zaliczamy m.in. drobnocząsteczkową heparynę (HDCz, ang. *low molecular weight heparin, LMWH*), antagonistów witaminy K (ang. *vitamin K antagonists VKA*), heparynę niefrakcjonowaną (HNF, ang. *unfractionated heparin, UFH*)

Dla pacjentów u których występują krótkotrwałe czynniki ryzyka (m.in. ciąża i połóg), ASH 2018b sugeruje pojedynczą terapię antykoagulantami przez okres 3-6 miesięcy. Dłuższa terapia nie jest zalecana ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.

Terapia przy użyciu antykoagulantów nie wyklucza karmienia piersią.

W około 4% przypadków terapia antykoagulantami jest zbyt niebezpieczna (wysokie ryzyko krwawień) lub nie przynosi rezultatów.

[Źródło: ASH 2018b, ASH 2020]

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczebność pacjentek w wieku rozrodczym tj. 15-49 lat, z rozpoznaniem powikłania żylne w czasie ciąży (ICD-10: O22), powikłania ze strony układu żylnego w okresie połogu (ICD-10: O87) oraz zator położniczy (ICD-10: O87) w latach 2017-2021 wynosiła ok. 4 100 – 4 300 w skali roku. Z kolei liczba pacjentek z zakrzepicą żył głębokich w ciąży (ICD-10: O22.3), zakrzepicą żył głębokich w czasie połogu (ICD-10: O87.1) oraz zaturem skrzepem krwi z przyczyn położniczych (ICD-10: O88.2)<sup>1</sup> wyniosła ok. 230-300 osób rocznie w okresie 2017-2021. Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentek, u których odnotowano powikłania ze strony układu żylnego w okresie połogu (234 – 441) była ok. od 8 do 15-krotnie mniejsza niż liczba kobiet, u których sprawozdano powikłania żylne w czasie ciąży (3 347 – 3 911).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Liczba kobiet w wieku rozrodczym z rozpoznaniem powikłania żylne w czasie ciąży (ICD-10: O22), powikłania ze strony układu żylnego w okresie połogu (ICD-10: O87) oraz zator położniczy (ICD-10: O87) w okresie 2017 r.-I poł 2022 r. (źródło: baza SWIAD)**

Pacjentki (unikalne numery PESEL) wg kodu ICD-10 (główny lub współistniejący)* w wieku rozrodczym tj. 15-49 lat	2017	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022
<b>O22 wraz z podkodami</b>	3911	3592	3369	3347	3427	1605
<b>O22.3</b>	233	212	230	196	204	114
<b>O87 wraz z podkodami</b>	372	441	244	234	229	104
<b>O87.1</b>	60	71	44	39	57	21
<b>O88 wraz z podkodami</b>	52	46	47	26	25	13
<b>O88.2</b>	8	6	6	2	5	2
<b>O22 i/lub O87 i/lub O88 (wraz z podkodami)</b>	4312	4061	3646	3592	3674	1714
<b>O22.3 i/lub O87.1 i/lub O88.2</b>	297	283	276	235	264	136

\*Nie uwzględniono mężczyzn, u których sprawozdano ww. wskazania

<sup>1</sup> Wskazanie obejmuje: zator (tętnicy płucnej) z przyczyn położniczych BNO, zator (tętnicy płucnej) połogowy BNO.

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających enoxaparinum natrium

<b>Refundowane prezentacje</b>	Clexane, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach, 100 mg/ml, w dawkach od 0,2 do 1 ml Clexane Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach, 150 mg/ml, w dawkach od 0,8 do 1 ml Neoparin, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach, 100 mg/ml, w dawkach od 0,2 do 1 ml Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach, 150 mg/ml, w dawkach od 0,8 do 1 ml
<b>Kod ATC</b>	B01AB05
<b>Substancja czynna</b>	Enoxaparinum natrium
<b>Wskazanie zarejestrowane</b>	<p>Produkt Neoparin jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka, w szczególności poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym lub zabiegom w chirurgii ogólnej, w tym zabiegom w chirurgii onkologicznej.</li> <li>○ Zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych z ostrymi schorzeniami (takimi jak ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, ciężkie zakażenia lub choroby reumatyczne) i ograniczoną mobilnością, narażonych na podwyższone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.</li> <li>○ Leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP), z wyłączeniem zatorowości płucnej, która może z dużym prawdopodobieństwem wymagać leczenia trombolitycznego lub zabiegu operacyjnego.</li> <li>○ Przedłużone leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie ich nawrotom u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową.</li> <li>○ Zapobieganiu tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.</li> <li>○ Ostрым zespolu wieńcowym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), w skojarzeniu z podawanym doustnie kwasem acetylosalicylowym.</li> <li>○ Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym zarówno u pacjentów leczonych zachowawczo, jak i poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Oceniane wskazanie</b>	Profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu – w przypadkach innych niż określone w ChPL
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcia podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Enoxaparinum natrium jest lekiem przeciwzakrzepowym z grupy heparyn. Wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi (anty-Xa) (około 100 j.m./mg) i małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) lub przeciwtrrombinową (około 28 j.m./mg) przy czym stosunek tych aktywności wynosi 3,6. Te działania przeciwzakrzepowe zachodzą przy udziale antytrombiny III (ATIII).</p> <p>Zidentyfikowano dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne enoksaparyny w badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów, a także w modelach nieklinicznych. Obejmują one zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia, takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (ang. Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebranda (ang. von Willebrand factor, vWF) ze śródbłonka naczyniowego do krwioobiegu. Wiadomo, że czynniki te przyczyniają się do ogólnego działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny sodowej.</p> <p>W przypadku stosowania w profilaktyce, enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób na wartość aPTT. W przypadku stosowania produktu leczniczego w dawkach terapeutycznych wartość aPTT może ulec wydłużeniu o 1,5–2,2 razy w stosunku do czasu kontrolnego przy maksymalnej aktywności.</p>
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	19.02.2016 r.

Źródło: ChPL Neoparin

**Tabela 3. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających nadroparinum calcicum**

<b>Refundowane prezentacje</b>	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach, 9 500 j.m AXa/ml, w dawkach od 0,3 do 1 ml Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach, 19 000 j.m. AXa/ml,, w dawkach od 0,6 do 1 ml
<b>Kod ATC</b>	B01AB06
<b>Substancja czynna</b>	Nadroparinum calcicum
<b>Wskazanie zarejestrowane</b>	Produkt Fraxiparine jest stosowany w: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w chirurgii i w chirurgii ortopedycznej.</li> <li>○ Profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. ciężkie zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, niewydolność serca, ciężkie zakażenia).</li> <li>○ Zapobieganiu wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy.</li> <li>○ Leczeniu zakrzepicy żył głębokich z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez zatorowości.</li> <li>○ Leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q w leczeniu skojarzonym z kwasem acetylosalicylowym.</li> </ul>
<b>Oceniane wskazanie</b>	Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu – w przypadkach innych niż określone w ChPL
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcia podskórnice
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Nadroparinum calcicum jest lekiem przeciwzakrzepowym z grupy heparyn. Charakteryzuje się dużą aktywnością anty-Xa (w zakresie 95-130 j.m. AXa/mg) i małą aktywnością anty-IIa (< 40 j.m. Alla/mg). Stosunek pomiędzy tymi dwiema aktywnościami waha się pomiędzy 2,5 i 4,0. Działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	27.03.2023 r.

Źródło: ChPL Fraxiparine

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Substancje czynne enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum były przedmiotem oceny Agencji w latach 2014, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020 oraz 2021 we wskazaniach dotyczących stosowania profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych tj. I26 zator płucny oraz I80 – Zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył, zatorowość i zakrzepica żylna. Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała wprowadzenie do refundacji enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum u kobiet w ciąży w powyższych wskazaniach.

Ponadto, zgodnie z opinią Rady Przejrzystości nr 59/2020 z dnia 9 marca 2020 roku w sprawie efektywności enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum, Rada Przejrzystości uznała, że heparyny drobno-cząsteczkowe są jedyną grupą leków o działaniu przeciwzakrzepowym, który posiada pochodzące z badań klinicznych wysokiej jakości dowody na skuteczność i bezpieczeństwo, zarówno dla ciężarnej jak i dla płodu (na podstawie raportu Agencji nr OT.4320.2.2020<sup>2</sup>).

Jednakże, żadna z wyżej wymienionych substancji czynnych nie była oceniana pod kątem stosowania w obecnie analizowanym wskazaniu tj. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w położu.

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowiska RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami.

**Tabela 4. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące ocenianych leków**

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Opinia
Opinia Rady Przejrzystości nr 134/2021 z dnia 27 września 2021 r.*	Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadną</b> kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne dalteparinum natrium, <b>enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum</b> we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego m. in. terapia pomostowa zamiast VKA lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową  Uzasadnienie: W roku 2018 Rada, w oparciu o opracowanie Agencji OT.4321.9.2018 wydała opinię pozytywną (Opinia Rady Przejrzystości nr 337/2018). Wyniki prac, które ukazały się później, a które zawarto w obecnej aktualizacji raportu, są zbieżne z wynikami badań przedstawionymi w opracowaniu z 2018 roku. Odnalezione nowe dowody potwierdzają skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania wskazanych we wniosku leków i nie wpływają na opinię Rady Przejrzystości AOTMiT nr 134/2021 z dnia 27.09.2021 r. 2 na zmianę wniosku.
Opinia Rady Przejrzystości nr 59/2020 z dnia 9 marca 2020 roku**	Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych (Dalteparinum natrium, <b>Enoxaparinum natrium, Nadroparinum calcicum</b> ) Rada za <b>bardzo istotny uznaje problem</b> występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej pod postacią zakrzepicy żył głębokich lub jako zator tętnicy płucnej u kobiet w ciąży. Ciąża istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia tego schorzenia. Rada równocześnie potwierdza, iż dowody naukowe wskazują jednoznacznie na wysoką skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych (dalteparyny, enoksaparyny i nadroparyny) zarówno w zapobieganiu i w leczeniu tego zagrażającego życiu schorzenia. Rada zwraca uwagę, iż heparyny drobno-cząsteczkowe jako jedyna grupa leków o działaniu antykoagulacyjnym posiada pochodzące z badań klinicznych wysokiej jakości dowody na skuteczność i bezpieczeństwo, w tym bezpieczeństwo zarówno dla ciężarnej jak i dla płodu. W odniesieniu do ciężarnych, wymagających stosowania terapeutycznych dawek heparyn drobnocząsteczkowych, konieczne jest zapewnienie dostępności i finansowania badania aktywności anty-Xa
Opinia Rady Przejrzystości nr 386/2019 z dnia 25 listopada 2019 r.***	Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadną</b> kontynuację objęcie refundacją w sprawie substancji czynnych, <b>nadroparinum calcicum</b> we wskazaniach pozarejestacyjnych m. in. w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży.  Uzasadnienie: Aktualnie wykonany przegląd baz PubMed, Embase i Cochrane Library nie ujawnił badania, którego wyniki kwestionowałyby stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w analizowanym wskazaniu. W tej sytuacji Rada uznaje za zasadne podtrzymanie pozytywnych opinii wyrażonych w styczniu 2017 roku.
Opinia Rady Przejrzystości nr 385/2019 z dnia 25 listopada 2019 r.^	Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadną</b> kontynuację objęcie refundacją w sprawie substancji czynnych, <b>enoxaparinum natrium</b> we wskazaniach pozarejestacyjnych m. in. w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży.  Uzasadnienie: Aktualnie wykonany przegląd baz PubMed, Embase i Cochrane Library nie ujawnił badania, którego wyniki kwestionowałyby stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w analizowanym wskazaniu. W tej sytuacji Rada uznaje za zasadne podtrzymanie pozytywnych opinii wyrażonych w styczniu 2017 roku.

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/010/RPT/OT.4320.2.2020\\_Raport\\_ciaza\\_plus\\_02032020\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/010/RPT/OT.4320.2.2020_Raport_ciaza_plus_02032020_BIP.pdf) [Data dostępu 07.06.2023 r.]

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Opinia
Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2018 z dnia 12 grudnia 2018 r.^^	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadną</b> kontynuację objęcie refundacją w sprawie substancji czynnych dalteparinum natrium, <b>enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum</b> we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego m. in. terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową.</p> <p>Uzasadnienia: Heparyny drobnocząsteczkowe są zalecane przez ekspertów na podstawie licznych badań głównie obserwacyjnych w wymienionym wskazaniu. Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K nie są zalecane u osób dorosłych ze sztuczną zastawką serca, umiarkowaną lub ciężką stenozą mitralną. Skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania heparyn drobnocząsteczkowych zamiast doustnych antykoagulantów.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 19/2017 z dnia 23 stycznia 2017 r.^^^	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadną</b> kontynuację objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną, <b>enoxaparinum natrium</b> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazaniach pozarejestacyjnych m. in. w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży.</p> <p>Uzasadnienie Dowody naukowe są skąpe, ale przekonujące w odniesieniu do stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w ciąży i terapii pomostowej. Pojedyncze rekomendacje organizacji i towarzystw naukowych wskazują na zasadność stosowania HDCz w tych dwóch wskazaniach (...) Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży jest powszechnie uznanym postępowaniem leczniczym, które łączy w sobie zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo dla pacjentki i nie ma negatywnego wpływu na prawidłowy rozwój płodu. Jest to obecnie jedyny sposób profilaktyki przeciwzakrzepowej w ciąży.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 20/2017 z dnia 23 stycznia 2017 r. #	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną <b>nadroparinum calcicum</b>, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p> <p>Uzasadnienie Dowody naukowe są skąpe, ale przekonujące w odniesieniu do stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w ciąży i terapii pomostowej. Pojedyncze rekomendacje organizacji i towarzystw naukowych wskazują na zasadność stosowania HDCz w tych dwóch wskazaniach (...) Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży jest powszechnie uznanym postępowaniem leczniczym, które łączy w sobie zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo dla pacjentki i nie ma negatywnego wpływu na prawidłowy rozwój płodu. Jest to obecnie jedyny sposób profilaktyki przeciwzakrzepowej w ciąży.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 22/2016 z dnia 26 stycznia 2016 r. ##	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją w sprawie substancji czynnych dalteparinum natrium, <b>enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum</b> we wskazaniach pozarejestacyjnych m. in. terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową.</p> <p>Uzasadnienie: Heparyny drobnocząsteczkowe stanowią skuteczną i bezpieczną formę leczenia przeciwkrzepliwego w wymienionym wskazaniu, a ich stosowanie należy do uzasadnionej praktyki klinicznej. Brak jest dowodów naukowych wskazujących na bezpieczeństwo długotrwałego zastępowania doustnych leków przeciwkrzepliwych heparynami drobnocząsteczkowymi.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. ###	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją w sprawie substancji czynnych dalteparinum natrium, <b>enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum</b> we wskazaniach pozarejestacyjnych m. in. w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży.</p> <p>Uzasadnienia: Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży jest powszechnie uznanym postępowaniem leczniczym, które łączy w sobie zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo dla pacjentki i nie ma negatywnego wpływu na prawidłowy rozwój płodu.</p>

\*[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U\\_44\\_258\\_27092021\\_o\\_134\\_dalteparinum\\_natricum\\_enoxaparinum\\_natricum\\_nadroparinum\\_calcicum\\_off\\_label\\_cykl.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_44_258_27092021_o_134_dalteparinum_natricum_enoxaparinum_natricum_nadroparinum_calcicum_off_label_cykl.pdf)

\*\* [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2020\\_RP/Protokol\\_RP\\_10\\_2020.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2020_RP/Protokol_RP_10_2020.pdf)

\*\*\* [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U\\_47\\_495\\_191125\\_o\\_386\\_nadroparinum\\_calcicum\\_off\\_label\\_cykliczny.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_47_495_191125_o_386_nadroparinum_calcicum_off_label_cykliczny.pdf)

^ [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U\\_47\\_494\\_191125\\_o\\_385\\_enoxaparinum\\_natricum\\_off\\_label\\_cykliczny.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_47_494_191125_o_385_enoxaparinum_natricum_off_label_cykliczny.pdf)

^^ [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U\\_48\\_484\\_181220\\_opinia\\_337\\_daltepa\\_enoxa\\_nadropa\\_off-label\\_cykl.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_484_181220_opinia_337_daltepa_enoxa_nadropa_off-label_cykl.pdf)

^^^ [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/009/ORP/U\\_3\\_27\\_170123\\_opinia\\_19\\_enoxaparinum\\_natricum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/009/ORP/U_3_27_170123_opinia_19_enoxaparinum_natricum_off_label.pdf)

# [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/009/ORP/U\\_3\\_28\\_170123\\_opinia\\_20\\_nadroparinum\\_calcicum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/009/ORP/U_3_28_170123_opinia_20_nadroparinum_calcicum_off_label.pdf)

## [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/021/ORP/U\\_3\\_29\\_160125\\_opinia\\_22\\_dalteparinum\\_enoxaparinum\\_nadroparinum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/021/ORP/U_3_29_160125_opinia_22_dalteparinum_enoxaparinum_nadroparinum_off_label.pdf)

### [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/287/ORP/U\\_2\\_11\\_150112\\_opinia\\_9\\_enoxaparinum\\_natricum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/287/ORP/U_2_11_150112_opinia_9_enoxaparinum_natricum_off_label.pdf)

[data dostępu 31.05.2023]

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

W ciąży, heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) są uważane za najskuteczniejsze i najbezpieczniejsze leki w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ. Oprócz szczególnych przypadków, nie stosuje się terapii alternatywnej. Natomiast w połogu dane literaturowe wskazują na możliwość użycia innych substancji czynnych z grupy antykoagulantów czy też antagonistów witaminy K (VKA), jak również stosowanie terapii niefarmakologicznej z użyciem pończoch uciskowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Zestawienie komparatorów we wskazaniu: profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w połogu – w przypadkach innych niż określone w ChPL**

Komparatory	Uzasadnienie i wskazania
<b><u>Acenokumarol</u></b> <b><u>(VKA)</u></b>	Nie ma zgodnych danych dotyczących przenikania leku do mleka matki (ASH 2018a – nie przenika, ESC 2018 – przenika, ale nie zaobserwowano skutków ubocznych). Nie wykazano zaburzonych profili zakrzepowych u dzieci karmionych mlekiem matek używających acenokumarolu. Zalecane jest wykonywanie testów INR. <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASH 2018a <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek wymagających terapii przeciwzakrzepowej i chcących karmić piersią</li> </ul> </li> <li>• ESC 2018 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek wymagających terapii przeciwzakrzepowej</li> </ul> </li> </ul>
<b><u>Danaparoid</u></b> <b><u>(antykoagulant)</u></b>	Lek nie jest absorbowany przez przewód pokarmowy, dlatego uważany jest za bezpieczny podczas karmienia. <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASH 2018a <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek wymagających terapii przeciwzakrzepowej i chcących karmić piersią</li> </ul> </li> </ul>
<b><u>Fondaparynuks</u></b> <b><u>(antykoagulant)</u></b>	Brak danych u ludzi dotyczących przenikania do mleka matki, ale lek nie jest absorbowany w przewodzie pokarmowym. <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASH 2018a <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek wymagających terapii przeciwzakrzepowej i chcących karmić piersią</li> </ul> </li> <li>• ESC 2018 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek u których wystąpiła niepożądana reakcja na HDCz</li> </ul> </li> </ul>
<b><u>Heparyny</u></b> <b><u>niefrakcjonowane –</u></b> <b><u>HNF</u></b> <b><u>(antykoagulant)</u></b>	Przyjmowanie leku długoterminowo powoduje zwiększone ryzyko osteoporozy i krwawień w porównaniu do HDCz. Również konieczne jest częstsze dawkowanie. W okresie okołoporodowym, na 36 h przed indukcją porodu albo przez zaplanowanym cesarskim cięciem, zaleca się tymczasową zmianę z HDCz na dożylnie podaną HNF. Na 4-6 h przed porodem, zaleca się wstrzymanie podawania leków przeciwkrzepliwych, a następnie można kontynuować terapię HNF jeśli nie pojawiło się krwawienie. Lek w niewielkim stopniu przenika do mleka matki, ale nie jest absorbowany w przewodzie pokarmowym. <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASH 2018a <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek wymagających terapii zakrzepowej i chcących karmić piersią</li> </ul> </li> <li>• ESC 2018 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek wymagających terapii przeciwzakrzepowej</li> </ul> </li> <li>• ESVS 2021 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek chcących zaprzestania terapii z użyciem HDCz i karmiących piersią</li> </ul> </li> <li>• Konsensus Polski 2017 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek chcących zaprzestania terapii z użyciem HDCz i karmiących piersią, w pierwszym lub drugim dniu po porodzie, możliwe jest przerwanie HDCz, jeżeli przez 2 kolejne dni międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>, <i>INR</i>) mieści się w docelowym przedziale, to jest między 2 a 3</li> </ul> </li> </ul>
<b><u>Warfaryna</u></b> <b><u>(VKA)</u></b>	Lek jest związkiem polarnym, nielipofilnym, który silnie oddziałuje z białkami. Nie ma zgodnych danych dotyczących przenikania leku do mleka matki (ASH 2018a – nie przenika, ESC 2018 – przenika, ale nie zaobserwowano skutków ubocznych). Zalecane jest wykonywanie testów INR. <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASH 2018a <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek wymagających terapii przeciwzakrzepowej i chcących karmić piersią</li> </ul> </li> <li>• ESVS 2021 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek chcących zaprzestania terapii z użyciem HDCz i karmiących piersią</li> </ul> </li> </ul>

Komparatory	Uzasadnienie i wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zalecana suplementacja dziecka witaminą K</li> <li>• Konsensus Polski 2017 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek chcących zaprzestania terapii z użyciem HDCz i karmiących piersią w pierwszym lub drugim dniu po porodzie, możliwe jest przerwanie HDCz, jeżeli przez 2 kolejne dni INR mieści się w docelowym przedziale, to jest między 2 a 3</li> </ul> </li> <li>• ESC 2018 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentek wymagających terapii przeciwzakrzepowej</li> </ul> </li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b><u>Pończochy</u></b> <b><u>o stopniowanym</u></b> <b><u>ucisku</u></b></p>	<p>Terapia niefarmakologiczna, często zalecana w połączeniu z terapią HDCz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsensus Polski 2017 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W przypadku przeciwwskazań do podawania HDCz</li> <li>○ Wraz z HDCz <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ U pacjentek z wcześniejszym incydem ŻChZZ (niezwiązany z ciążą ani doustną antykoncepcją) związany z przemijającym czynnikiem ryzyka; obecnie bez dodatkowych czynników ryzyka</li> <li>▪ Pojedynczy wcześniejszy incydent idiopatycznej ŻChZZ, ŻChZZ związanej z ciążą lub stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny lub ŻChZZ na podłożu trombofilii</li> <li>▪ Co najmniej jeden przebyty incydent ŻChZZ bez trombofilii u pacjentki niepoddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu lub pojedynczy wcześniejszy incydent ŻChZZ z obecnie występującymi dodatkowymi czynnikami ryzyka</li> <li>▪ Co najmniej jeden przebyty ŻChZZ u pacjentki</li> <li>▪ poddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu (np. z trombofilią)</li> <li>▪ Trombofilia, ale bez przebytej ŻChZZ</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>



## **5. Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 31.05.2023 i 01.06.2023 r. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych odnoszących się do profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży i połogu.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Hematology <https://www.hematology.org>
- The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) <https://www.acog.org>
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figoo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>
- Polskie Towarzystwo Angiologiczne (PTA), <https://angio.pl/>
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), <https://www.ptkardio.pl/>
- European Society of Cardiology (ESC), <https://www.escardio.org/>
- International Union of Angiology (IUA), <https://www.angiology.org/>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists <https://www.rcog.org.uk>

Ponadto przeszukano zasoby internetowe przy użyciu przeglądarki internetowej.

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji klinicznych dla poszczególnych wskazań.

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych opublikowanych nie później niż 6 lat temu: polskie – Konsensus Polski 2017, europejskie – ESC 2018 i ESVS 2021 oraz amerykańskie – ACOG 2018 oraz ASH 2018a. Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na zasadność stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (m. in. enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum) u pacjentek w ciąży i w czasie połogu, ze wskazaniem do terapii przeciwzakrzepowej. Autorzy wytycznych jednogłośnie zalecają kontynuację rozpoczętej w ciąży terapii przeciwzakrzepowej w połogu (6 tygodni), jednakże wskazują na zasadność wstrzymania leczenia na okres porodu. ESVS 2021, Konsensus Polski 2017 i ESC 2018 dodatkowo zalecają, aby całkowity czas stosowania HDCz był nie mniejszy niż 3 miesiące (ciąża + połóg). Jednakże, ze względu na niskie bezwzględne ryzyko zachorowania, odnaleziono niewiele badań mówiących o tym jakie jest optymalne stężenie terapeutyczne HDCz.

Przykładowo zgodnie z wytycznymi możliwa dawka enoxaparinum wynosi:

- ESVS 2021 – u pacjentek leczonych na ŻChZZ zalecana dawka to 1 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie;
- ESC 2018 – u pacjentek z wysokim ryzykiem ŻChZZ, zalecana dawka to raz dziennie 0,5 mg/kg masy ciała;
- ASH 2018a – u pacjentek z wysokim BMI po cesarskim cięciu raz dziennie 40 mg albo dwa razy dziennie 0,5 mg/kg masy ciała;
- Konsensus Polski 2017 – u pacjentek z wysokim ryzykiem ŻChZZ zalecana dawka to 40 mg.

Jednocześnie, autorzy raportów zauważyli, że mimo iż w ciąży HDCz jest lekiem z najmniejszą liczbą skutków ubocznych (nie przenika przez łożysko), to już podczas połogu jest możliwa, a w niektórych przypadkach może okazać się bardziej korzystna, terapia przy użyciu alternatywnych technologii (np. HNF, warfaryna, czy też fondaparinux i VKA, choć w przypadku dwóch ostatnich leków rekomendacje nie są zgodne).

Warto zauważyć, że choć autorzy wyżej wymienionych wytycznych jednogłośnie zalecają stosowanie HDCz w połogu u pacjentek z wysokim ryzykiem lub nawet z niskim albo umiarkowanym ryzykiem ŻChZZ, to zalecenia oparte są głównie na niskiej jakości dowodach naukowych (ASH 2018a).

**Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanych wskazań**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
<p><b>ACOG 2018 (USA)</b>                      Konflikt interesów:                      U części autorów występuje potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki i terapii podczas <b>połogu</b>:</u></p> <table border="1" data-bbox="360 353 1406 1641"> <thead> <tr> <th data-bbox="360 353 798 398">Sytuacja kliniczna</th> <th data-bbox="798 353 1406 398">Postępowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="360 398 798 465">Brak historii ŻChZZ, bez trombofilii</td> <td data-bbox="798 398 1406 465">Nadzór bez terapii albo terapia profilaktyczna gdy u pacjenta występuje kilka czynników ryzyka*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 465 798 607">Diagnoza ŻChZZ podczas ciąży</td> <td data-bbox="798 465 1406 607">Terapia z użyciem <b>HDCz</b> albo HNF przez okres minimum 6 tygodni. Możliwość przedłużenia terapii zależnie od historii pacjenta lub trwających chorób. Możliwa terapia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, zależnie od czasu trwania terapii, karmienia i preferencji pacjenta</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 607 798 770">Pojedyncza, przejściowa ŻChZZ (spowodowana przez zabieg chirurgiczny, uraz lub brak mobilności), wywołana przez pojedyncze zdarzenie, niezwiązany z terapią estrogenową albo ciążą, bez trombofilii</td> <td data-bbox="798 607 1406 770">Nadzór bez terapii albo terapia profilaktyczna gdy u pacjenta występują dodatkowe czynniki ryzyka*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 770 798 958">Wystąpienie w przeszłości pojedynczej, niesporowokowanej ŻChZZ (nieznany czynnik; łącznie z przebyciem ŻChZZ w poprzedniej ciąży lub powiązana z antykoncepcją hormonalną). Pacjent nie stosuje długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej</td> <td data-bbox="798 770 1406 958">Profilaktyczne, przejściowe dawki albo zmodyfikowana dawka <b>HDCz</b> albo NFH przez okres 6 tygodni</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 958 798 1025">Niskie ryzyko trombofilii**, bez przebytej ŻChZZ</td> <td data-bbox="798 958 1406 1025">Nadzór bez terapii albo terapia profilaktyczna gdy u pacjenta występują dodatkowe czynniki ryzyka*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 1025 798 1093">Niskie ryzyko trombofilii**, przebyta ŻChZZ u krewnych pierwszego stopnia</td> <td data-bbox="798 1025 1406 1093">Profilaktyczne albo przejściowe dawki <b>HDCz</b> albo HNF</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 1093 798 1205">Niskie ryzyko trombofilii** z pojedynczym epizodem ŻChZZ – pacjent nie stosuje długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej</td> <td data-bbox="798 1093 1406 1205">Profilaktyczne albo przejściowe dawki <b>HDCz</b> albo HNF</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 1205 798 1272">Wysokie ryzyko trombofilii*** bez wcześniejszego epizodu ŻChZZ</td> <td data-bbox="798 1205 1406 1272">Profilaktyczne albo przejściowe dawki <b>HDCz</b> albo HNF</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 1272 798 1413">Wysokie ryzyko trombofilii***, z wcześniej przeżytą ŻChZZ u pacjenta albo krewnego pierwszego stopnia – pacjent nie stosuje długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej</td> <td data-bbox="798 1272 1406 1413">Profilaktyczne, przejściowe dawki albo zmodyfikowana dawka <b>HDCz</b> albo NFH przez okres 6 tygodni (poziom terapii powinien być tożsamy z terapią przed porodem)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 1413 798 1525">Dwa lub więcej epizodów ŻChZZ – pacjent nie stosuje długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej (niezależnie od występowania trombofilii)</td> <td data-bbox="798 1413 1406 1525">Profilaktyczne, przejściowe dawki albo zmodyfikowana dawka <b>HDCz</b> albo NFH przez okres 6 tygodni (poziom terapii powinien być tożsamy z terapią przed porodem)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 1525 798 1641">Dwa lub więcej epizodów ŻChZZ – pacjent stosuje długoterminową terapię przeciwzakrzepową (niezależnie od występowania trombofilii)</td> <td data-bbox="798 1525 1406 1641">Wznowienie długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej, Możliwa terapia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, zależnie od czasu trwania terapii, karmienia i preferencji pacjenta</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="360 1675 1461 1890">                     *dodatkowe czynniki ryzyka – otyłość, długotrwały brak mobilności, poród poprzez cesarskie cięcie albo przypadek trombofilii w rodzinie                      **heterozygota z mutacją czynnika V Leiden; heterozygota z mutacją protrombiny G20210A; niedobory białka C albo S lub przeciwciał antyfosfolipidowych                      ***homozygota z mutacją czynnika V Leiden; homozygota z mutacją protrombiny G20210A; heterozygota z zarówno mutacją czynnika V Leiden jak i protrombiny G20210A, albo niedobory antytrombinowe                      Nie wskazano siły i zaleceń oraz poziomu dowodów.                 </p>	Sytuacja kliniczna	Postępowanie	Brak historii ŻChZZ, bez trombofilii	Nadzór bez terapii albo terapia profilaktyczna gdy u pacjenta występuje kilka czynników ryzyka*	Diagnoza ŻChZZ podczas ciąży	Terapia z użyciem <b>HDCz</b> albo HNF przez okres minimum 6 tygodni. Możliwość przedłużenia terapii zależnie od historii pacjenta lub trwających chorób. Możliwa terapia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, zależnie od czasu trwania terapii, karmienia i preferencji pacjenta	Pojedyncza, przejściowa ŻChZZ (spowodowana przez zabieg chirurgiczny, uraz lub brak mobilności), wywołana przez pojedyncze zdarzenie, niezwiązany z terapią estrogenową albo ciążą, bez trombofilii	Nadzór bez terapii albo terapia profilaktyczna gdy u pacjenta występują dodatkowe czynniki ryzyka*	Wystąpienie w przeszłości pojedynczej, niesporowokowanej ŻChZZ (nieznany czynnik; łącznie z przebyciem ŻChZZ w poprzedniej ciąży lub powiązana z antykoncepcją hormonalną). Pacjent nie stosuje długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej	Profilaktyczne, przejściowe dawki albo zmodyfikowana dawka <b>HDCz</b> albo NFH przez okres 6 tygodni	Niskie ryzyko trombofilii**, bez przebytej ŻChZZ	Nadzór bez terapii albo terapia profilaktyczna gdy u pacjenta występują dodatkowe czynniki ryzyka*	Niskie ryzyko trombofilii**, przebyta ŻChZZ u krewnych pierwszego stopnia	Profilaktyczne albo przejściowe dawki <b>HDCz</b> albo HNF	Niskie ryzyko trombofilii** z pojedynczym epizodem ŻChZZ – pacjent nie stosuje długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej	Profilaktyczne albo przejściowe dawki <b>HDCz</b> albo HNF	Wysokie ryzyko trombofilii*** bez wcześniejszego epizodu ŻChZZ	Profilaktyczne albo przejściowe dawki <b>HDCz</b> albo HNF	Wysokie ryzyko trombofilii***, z wcześniej przeżytą ŻChZZ u pacjenta albo krewnego pierwszego stopnia – pacjent nie stosuje długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej	Profilaktyczne, przejściowe dawki albo zmodyfikowana dawka <b>HDCz</b> albo NFH przez okres 6 tygodni (poziom terapii powinien być tożsamy z terapią przed porodem)	Dwa lub więcej epizodów ŻChZZ – pacjent nie stosuje długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej (niezależnie od występowania trombofilii)	Profilaktyczne, przejściowe dawki albo zmodyfikowana dawka <b>HDCz</b> albo NFH przez okres 6 tygodni (poziom terapii powinien być tożsamy z terapią przed porodem)	Dwa lub więcej epizodów ŻChZZ – pacjent stosuje długoterminową terapię przeciwzakrzepową (niezależnie od występowania trombofilii)	Wznowienie długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej, Możliwa terapia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, zależnie od czasu trwania terapii, karmienia i preferencji pacjenta
	Sytuacja kliniczna	Postępowanie																							
	Brak historii ŻChZZ, bez trombofilii	Nadzór bez terapii albo terapia profilaktyczna gdy u pacjenta występuje kilka czynników ryzyka*																							
	Diagnoza ŻChZZ podczas ciąży	Terapia z użyciem <b>HDCz</b> albo HNF przez okres minimum 6 tygodni. Możliwość przedłużenia terapii zależnie od historii pacjenta lub trwających chorób. Możliwa terapia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, zależnie od czasu trwania terapii, karmienia i preferencji pacjenta																							
	Pojedyncza, przejściowa ŻChZZ (spowodowana przez zabieg chirurgiczny, uraz lub brak mobilności), wywołana przez pojedyncze zdarzenie, niezwiązany z terapią estrogenową albo ciążą, bez trombofilii	Nadzór bez terapii albo terapia profilaktyczna gdy u pacjenta występują dodatkowe czynniki ryzyka*																							
	Wystąpienie w przeszłości pojedynczej, niesporowokowanej ŻChZZ (nieznany czynnik; łącznie z przebyciem ŻChZZ w poprzedniej ciąży lub powiązana z antykoncepcją hormonalną). Pacjent nie stosuje długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej	Profilaktyczne, przejściowe dawki albo zmodyfikowana dawka <b>HDCz</b> albo NFH przez okres 6 tygodni																							
	Niskie ryzyko trombofilii**, bez przebytej ŻChZZ	Nadzór bez terapii albo terapia profilaktyczna gdy u pacjenta występują dodatkowe czynniki ryzyka*																							
	Niskie ryzyko trombofilii**, przebyta ŻChZZ u krewnych pierwszego stopnia	Profilaktyczne albo przejściowe dawki <b>HDCz</b> albo HNF																							
	Niskie ryzyko trombofilii** z pojedynczym epizodem ŻChZZ – pacjent nie stosuje długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej	Profilaktyczne albo przejściowe dawki <b>HDCz</b> albo HNF																							
	Wysokie ryzyko trombofilii*** bez wcześniejszego epizodu ŻChZZ	Profilaktyczne albo przejściowe dawki <b>HDCz</b> albo HNF																							
	Wysokie ryzyko trombofilii***, z wcześniej przeżytą ŻChZZ u pacjenta albo krewnego pierwszego stopnia – pacjent nie stosuje długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej	Profilaktyczne, przejściowe dawki albo zmodyfikowana dawka <b>HDCz</b> albo NFH przez okres 6 tygodni (poziom terapii powinien być tożsamy z terapią przed porodem)																							
	Dwa lub więcej epizodów ŻChZZ – pacjent nie stosuje długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej (niezależnie od występowania trombofilii)	Profilaktyczne, przejściowe dawki albo zmodyfikowana dawka <b>HDCz</b> albo NFH przez okres 6 tygodni (poziom terapii powinien być tożsamy z terapią przed porodem)																							
Dwa lub więcej epizodów ŻChZZ – pacjent stosuje długoterminową terapię przeciwzakrzepową (niezależnie od występowania trombofilii)	Wznowienie długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej, Możliwa terapia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, zależnie od czasu trwania terapii, karmienia i preferencji pacjenta																								
<p><b>ASH 2018a (USA)</b>                      Konflikt interesów:                      U części autorów występuje</p>	<p><u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki i terapii podczas ciąży:</u>                      Dla pacjentek w ciąży, ze wskazaniami do terapii przeciwzakrzepowej antykoagulantami, <b>zaleca się</b> leczenie z użyciem <b>heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz)</b></p> <p><u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki i terapii podczas <b>połogu</b>:</u></p>																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje													
<p>potencjalny konflikt interesów, jednak większość autorów nie miała konfliktu</p>	<p>U pacjentek <b>karmiących</b>, ze wskazaniami do terapii przeciwzakrzepowej antykoagulantami, <b>zaleca się w czasie połoгу</b> leczenie z użyciem niefrakcjonowanej heparyny (HNF), <b>HDCz</b>, warfaryny, acenokumarolu, fondaparinyksu albo danaparoidu (silna rekomendacja, bardzo niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów).</p> <p>U pacjentek karmiących, ze wskazaniami do terapii przeciwzakrzepowej antykoagulantami, <b>nie zaleca się</b> stosowania <b>w czasie połoгу</b> doustnych leków przeciwkrzepliwych (brak rekomendacji, bardzo niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów).</p> <p>U pacjentek, które nie są w trakcie długoterminowego leczenia, ale u których w przeszłości wystąpiła ŻChZZ, <b>zaleca się w czasie połoгу</b> profilaktykę przeciwzakrzepową z użyciem antykoagulantów (silna rekomendacja, niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów).</p> <p>U pacjentek, u których w rodzinie nie pojawiła się ŻChZZ, i które są heterozygotą z mutacją czynnika V Leiden albo protrombiny albo wykazują deficyty aktywności przeciwtrombinowej, deficyt białka C albo S, <b>nie zaleca się</b> profilaktyki przeciwkrzepliwej <b>w połoгу</b> (warunkowa rekomendacja, niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów).</p> <p>U pacjentek, u których w rodzinie pojawiła się ŻChZZ i wykazują deficyty aktywności przeciwtrombinowej <b>zaleca się</b> profilaktykę przeciwkrzepliwą <b>w połoгу</b> (silna rekomendacja, umiarkowana pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów).</p> <p>U pacjentek, u których w rodzinie pojawiła się ŻChZZ, i które mają deficyt białka C albo S, <b>zaleca się w czasie połoгу</b> profilaktykę przeciwzakrzepową (warunkowa rekomendacja, bardzo niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów).</p> <p>U pacjentek, u których występuje zarówno trombofilia oraz są homozygotą z mutacją czynnika V Leiden albo protrombiny <b>zaleca się w czasie połoгу</b> profilaktykę przeciwzakrzepową (warunkowa rekomendacja, bardzo niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów).</p> <p>U pacjentek, u których nie występuje żaden albo występuje tylko jeden czynnik ryzyka ŻChZZ (wyluczając pacjentki z wykrytą trombofilią lub przeszłą ŻChZZ) <b>nie zaleca się w czasie połoгу</b> profilaktyki przeciwzakrzepowej (warunkowa rekomendacja, niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów).</p> <p>U pacjentek, u których występują wskazania do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej <b>w połoгу</b>, <b>zaleca się</b> stosowanie standardowych (40 mg raz dziennie) i zależnych od masy ciała (0,5 mg/kg dwa razy na dobę) dawek HDCz (warunkowa rekomendacja, bardzo niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów).</p> <table border="1" data-bbox="360 996 1404 1164"> <thead> <tr> <th>Klasa (siła) zaleceń</th> <th>Postępowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Silna rekomendacja</td> <td>Rekomendowane dla większości przypadków</td> </tr> <tr> <td>Warunkowa rekomendacja</td> <td>Zalecane dla wybranych przypadków</td> </tr> <tr> <td>Brak rekomendacji</td> <td>Nie zalecane dla żadnych przypadków</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="360 1198 1404 1388"> <thead> <tr> <th>Poziom (pewność) dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wysoka pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów</td> </tr> <tr> <td>Niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów</td> </tr> <tr> <td>Bardzo niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Poziom dowodów i klasę zaleceń określono na podstawie systemu GRADE</i></p>	Klasa (siła) zaleceń	Postępowanie	Silna rekomendacja	Rekomendowane dla większości przypadków	Warunkowa rekomendacja	Zalecane dla wybranych przypadków	Brak rekomendacji	Nie zalecane dla żadnych przypadków	Poziom (pewność) dowodów	Wysoka pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów	Umiarkowana pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów	Niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów	Bardzo niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów
Klasa (siła) zaleceń	Postępowanie													
Silna rekomendacja	Rekomendowane dla większości przypadków													
Warunkowa rekomendacja	Zalecane dla wybranych przypadków													
Brak rekomendacji	Nie zalecane dla żadnych przypadków													
Poziom (pewność) dowodów														
Wysoka pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów														
Umiarkowana pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów														
Niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów														
Bardzo niska pewność dowodów dotyczących skuteczności/efektów														
<p><b>ESC 2018 (Europa)*</b> Konflikt interesów: U części autorów występuje potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki i terapii podczas ciąży:</b>  <i>W celu prewencji i leczenia ŻChZZ u pacjentek w ciąży zaleca się stosowanie HDCz (I, B)</i>  <i>U kobiet z grupy wysokiego ryzyka ŻChZZ zaleca się profilaktyczną dawkę HDCz dostosowaną do masy ciała (np. enoksaparyna 0,5 mg/kg mc. 1 x/d.) (I, B)</i>  <i>U wszystkich kobiet zaleca się udokumentowaną ocenę czynników ryzyka ŻChZZ przed ciążą lub we wczesnej ciąży (I, C)</i>  <i>Zaleca się dostosowanie terapeutycznej dawki HDCz do masy ciała (I, C)</i>  <i>U pacjentek z zatorowością płucną stosowanie leków trombolitycznych zaleca się tylko w przypadku ciężkiej hipotensji lub wstrząsu</i>  <i>U kobiet z grupy wysokiego ryzyka ŻChZZ zaleca się zamianę HDCz na HNF ≥ 36 h przed rozwiązaniem ciąży oraz przerwanie wlewu HNF 4–6 h przed przewidywanym momentem rozwiązania ciąży. Przed zastosowaniem znieczulenia regionalnego APTT (ang. activated partial thromboplastin time, skrócony czas częściowej tromboplastyny) powinien być prawidłowy (I, C)</i>  <i>U kobiet z grupy niskiego ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego otrzymujących HDCz w dawce terapeutycznej zaleca się indukcję porodu lub cięcia cesarskie 24 h po podaniu ostatniej dawki HDCz (I, C)</i>  <i>U kobiet po zapłodnieniu in vitro powikłanym OHSS zaleca się profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz w I trymestrze (I, C)</i>  <i>U kobiet otrzymujących HDCz w dawce terapeutycznej należy rozważyć planowe rozwiązanie ciąży mniej więcej w 39. tygodniu, aby uniknąć samoistnego porodu w trakcie pełnej antykoagulacji (działanie HDCz jest tylko częściowo odwracalne za pomocą siarczanu protaminy) (IIa, C)</i>  <i>W ciąży nie zaleca się stosowania doustnych inhibitorów krzepnięcia (III, C)</i></p>													

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																												
	<p><u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki i terapii podczas połoгу</u></p> <p><i>U kobiet z grupy wysokiego ryzyka VTE zaleca się zamianę HDCz na HNF ≥ 36 h przed rozwiązaniem ciąży oraz przerwanie wlewu HNF 4–6 h przed przewidywanym momentem rozwiązania ciąży. Przed zastosowaniem znieczulenia regionalnego APTT powinien być prawidłowy (I, C)</i></p> <p><i>U pacjentek po niedawnym epizodzie PE po porodzie należy powrócić do leczenia heparyną 6 h po porodzie drogami natury oraz 12 h po cięciu cesarskim, jeżeli nie wystąpiło istotne krwawienie, a następnie stosuje się heparynę razem z VKA przez ≥ 5 dni. Można rozpocząć podawanie VKA drugiego dnia po porodzie i terapia powinna być kontynuowana przez co najmniej 3 miesiące lub przez 6 miesięcy, jeżeli PE wystąpiła pod koniec ciąży. VKA w aktywnej postaci nie przechodzą do mleka kobiecego i są bezpieczni u karmiących kobiet.</i></p> <table border="1" data-bbox="359 528 1406 999"> <thead> <tr> <th>Klasa zaleceń</th> <th>Definicja</th> <th>Zalecenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klasa I</td> <td>Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne i skuteczne</td> <td>Jest zalecane/jest wskazane</td> </tr> <tr> <td>Klasa II</td> <td>Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Klasa IIa</td> <td>Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością</td> <td>Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Klasa IIb</td> <td>Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td>Można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Klasa III</td> <td>Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td>Nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="359 1037 1406 1249"> <thead> <tr> <th colspan="2">Poziom dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poziom A</td> <td>Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>Poziom B</td> <td>Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td>Poziom C</td> <td>Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>			Klasa zaleceń	Definicja	Zalecenia	Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne i skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane	Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu		Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć	Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć	Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się	Poziom dowodów		Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
Klasa zaleceń	Definicja	Zalecenia																											
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne i skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane																											
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu																												
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć																											
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć																											
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się																											
Poziom dowodów																													
Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz																												
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych																												
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																												
<p><b>ESVS 2021 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>U części autorów występuje potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki i terapii podczas ciąży i połoгу:</u></p> <p>Dla pacjentek w ciąży, ze wskazaniami do terapii przeciwzakrzepowej lekami przeciwkrzepliwymi, <b>zaleca się</b> leczenie z użyciem <b>heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz)</b>.</p> <p>U pacjentek w ciąży z ŻCZZ <b>zaleca się</b> stosowanie terapeutycznych dawek <b>HDCz</b> przez co najmniej 3 miesiące oraz przez 6 tygodni <b>połoгу (klasa I, poziom B)</b>.</p> <p>Terapia przy użyciu doustnych inhibitorów krzepnięcia jest odradzana, ponieważ brak wystarczającej liczby badań użycia leku w trakcie ciąży, natomiast stwierdzono właściwości teratogenne w modelach zwierzęcych. Przy użyciu <b>HDCz</b>, stwierdzono niższe ryzyko wystąpienia powikłań takich jak krwawienie i osteoporoza w porównaniu do niefrakcjonowanej heparyny (HNF).</p> <p>Badania wykazały, że podanie <b>HDCz</b> raz dziennie jest wystarczające do uzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego. Satysfakcjonujące wyniki (0,5-1,2 IU/ml) uzyskano poprzez użycie dawki zależnej od masy ciała, jednakże może wystąpić potrzeba monitorowania stężenia poziomu substancji czynnej u pacjentek z bardzo niską albo bardzo wysoką masą ciała (&lt;50 kg and &gt;90 kg) oraz z chorobami nerek. Zalecana jest kontynuacja leczenia przez cały okres ciąży.</p> <p>U pacjentek w ciąży stosujących terapię przeciwzakrzepową planowana indukcja porodu albo poród poprzez cesarskie cięcie minimalizuje ryzyko powstania zakrzepów. Możliwe jest obniżenie dawki <b>HDCz</b> na dzień przed porodem i całkowite pominięcie w dniu porodu.</p> <p>Zalecenie dotyczące <b>połoгу</b>: również podczas połoгу <b>nie zaleca się</b> stosowania VKA ani doustnych inhibitorów krzepnięcia, ze względu na możliwość przenikania do mleka matki. Natomiast <b>HDCz</b> są uznawane za bezpieczne podczas karmienia, gdyż co prawda w niewielkich ilościach przenikają do mleka matki, ale nie są absorbowane w układzie pokarmowym.</p> <table border="1" data-bbox="359 1839 1406 1993"> <thead> <tr> <th>Klasa zaleceń</th> <th>Definicja</th> <th>Zalecenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klasa I</td> <td>Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne i skuteczne</td> <td>Jest zalecane/jest wskazane</td> </tr> </tbody> </table>			Klasa zaleceń	Definicja	Zalecenia	Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne i skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane																				
Klasa zaleceń	Definicja	Zalecenia																											
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne i skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane																											

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu	-
	Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
	Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
	Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się
	Poziom dowodów		
	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	
	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	
	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów	
<p><b>Konsensus Polski 2017</b> Konflikt interesów: Brak</p>	<p><u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki i terapii w ciąży i porożu</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>U wszystkich trzeba oceniać czynniki ryzyka ŻChZZ przed ciążą lub w jej początkowym okresie. Ocenę taką trzeba powtórzyć, jeżeli kobieta zostaje przyjęta do szpitala z powodu powikłań wymagających leżenia w łóżku, takich jak niepowściągliwe wymioty ciężarnych, stan przedrzucawkowy, plamienia lub krwawienia z dróg rodnych (zalecenie klasy C).</i></li> <li>2) <i>Ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo, leczeniem z wyboru w przypadku pacjentek w ciąży są obecnie <b>HDCz</b>, a nie HNF (zalecenie klasy B). W porównaniu z HNF <b>HDCz</b> wiążą się z mniejszym ryzykiem małopłytkowości poheparynowej (ang. heparin induced thrombocytopenia, HIT) i zniknięciu w ciąży. W przypadku wystąpienia zespołu HIT w ciąży lekiem z wyboru jest w Polsce fondaparinux. Może on być również stosowany w przypadku reakcji alergicznych na <b>HDCz</b>.</i></li> <li>3) <i>U kobiet, u których wcześniejszy incydent ŻChZZ pojawił się w związku z czynnikiem ryzyka o charakterze okresowym, który już nie występuje, u których ponadto nie rozpoznano trombofilii, ani nie ma dodatkowych czynników ryzyka, <b>należy stosować</b> profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą <b>HDCz tylko w okresie poporodowym</b> (zalecenie klasy C). Dodatkowo można rozważyć stosowanie PSU w czasie ciąży (zalecenie klasy C).</i></li> <li>4) <i>U pacjentek, u których wcześniejszy incydent ŻChZZ wiązał się z przebyciem ciąży lub stosowaniem leków hormonalnych zawierających estrogeny (w tym dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne), lub u których występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak na przykład otyłość, profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą <b>HDCz zaleca się</b> rozpoczynać jak najwcześniej w czasie ciąży i kontynuować przez 6 tygodni <b>po porodzie</b> (zalecenie klasy C).</i></li> <li>5) <i>U pacjentek z trombofilią, które przebyły wcześniej incydent ŻChZZ, należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą <b>HDCz</b> podczas całej ciąży oraz przez 6 tygodni <b>po porodzie</b> (zalecenie klasy B).</i></li> <li>6) <i>U kobiet, u których stosuje się długotrwałą profilaktykę przeciwzakrzepową z powodu ŻChZZ, oraz u kobiet z niedoborem antytrombiny, ryzyko ŻChZZ w czasie ciąży jest bardzo duże (30%). Ze względu na prawdopodobieństwo embriopatii warfarynowej, które występuje między 6. a 12. tygodniem ciąży, pacjentkom otrzymującym leki z grupy VKA należy <b>zalecać ich zmianę na HDCz</b>, gdy tylko ciąża zostanie potwierdzona. W obu sytuacjach dawka <b>HDCz</b> powinna być zbliżona do tej stosowanej w terapii ŻChZZ (zalecenie klasy B).</i></li> <li>7) <i>Kobiety po przebyciu ŻChZZ z trombofilią, taką jak niedobór białka C, mutacja Leiden czynnika V, mutacja G20210A genu protrombiny lub niedobór białka S, u których ryzyko ŻChZZ jest zwiększone, <b>powinny otrzymywać HDCz</b> (np. enoksaparynę w dawce 40 mg/d., dalteparinę w dawce 5000 mg/d. — w przypadku kobiet o prawidłowej masie ciała) od wczesnego okresu ciąży (zalecenie klasy C).</i></li> <li>8) <i>Kobiety z rozpoznaną trombofilią, które nie przebyły incydentu zakrzepicy żylny, także mogą wymagać profilaktyki przeciwzakrzepowej (zależnie od rodzaju trombofilii, wywiadu rodzinnego oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka: takich jak np. unieruchomienie, niepowściągliwe wymioty oraz otyłość). U takich pacjentek należy <b>stosować po porodzie</b> profilaktykę przeciwzakrzepową. Przed porodem trzeba zaś omówić ryzyko zakrzepicy oraz rozważyć stosowanie PSU (zalecenie klasy C). W przypadku niedoboru antytrombiny profilaktykę zaleca się od początku ciąży (zalecenie klasy C).</i></li> </ol>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
	<p>9) U pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym i nawracającymi poronieniami, które nie przeżyły incydentu ŻChZZ, należy w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej podawać <b>HDCz</b> oraz małe dawki kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg/d.) od rozpoznania ciąży (zalecenie klasy A). Celem takiego leczenia jest zapobieganie utracie ciąży w związku z zakrzepicą naczyń łożyska. Pacjentkom grozi również wystąpienie ŻChZZ, dlatego należy <b>kontynuować profilaktyczne podawanie HDCz także po porodzie</b>. U pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym, które przeżyły wcześniej incydent ŻChZZ, profilaktykę należy kontynuować co najmniej przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy C).</p> <p>10) W okresie przedporodowym, <b>HDCz</b> nie można podawać przez co najmniej 4 godziny od wprowadzenia lub usunięcia cewnika do znieczulenia zewnątrzoponowego, a cewnika nie wolno usuwać w ciągu 10–12 godzin od ostatniego wstrzyknięcia <b>HDCz</b>. W przypadku porodu przez planowe cesarskie cięcie pacjentka powinna otrzymać profilaktyczną dawkę <b>HDCz</b> w przeddzień porodu. W dniu porodu profilaktyczną dawkę <b>HDCz</b> podaje się po 3 godzinach od cięcia cesarskiego lub po 4 godzinach od usunięcia cewnika do znieczulenia zewnątrzoponowego (zalecenie klasy C).</p> <p>11) Rozważając profilaktykę <b>w połogu</b>, należy wziąć pod uwagę, oprócz przebytej ŻChZZ i trombofilii, także inne czynniki ryzyka — wiek powyżej 35 lat, otyłość, cesarskie cięcie (zwłaszcza wykonywane jako zabieg w trybie nagłym po rozpoczęciu porodu), duże żyłaki, stan przedzrzucawkowy oraz unieruchomienie (zalecenie klasy C).</p> <p>12) Profilaktykę przeciwzakrzepową w <b>okresie poporodowym</b> zaleca się u kobiet po przebytej ŻChZZ, z rozpoznaną trombofilią lub z innymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Pierwszą dobową dawkę <b>HDCz</b> w tym okresie (40 mg enoksaparyny, 5000 j. dalteparyny) należy podać po 3–4 godzinach od porodu. U pacjentek po przebytej ŻChZZ lub z trombofilią profilaktykę przeciwzakrzepową powinno się <b>kontynuować</b> przez co najmniej 6 tygodni po porodzie. U innych kobiet profilaktyka trwa do wypisu ze szpitala. Należy też rozważyć potrzebę profilaktyki, jeżeli czas pobytu w szpitalu przekracza 5 dni (zalecenie klasy B).</p> <p>13) Jeżeli pacjentka nie chce wykonywać później samodzielnych wstrzyknięć <b>HDCz</b> i karmi piersią w pierwszym lub drugim dniu <b>po porodzie</b>, można rozpocząć podawanie <b>VKA</b>. Podawanie <b>HDCz</b> można przerwać, jeżeli przez 2 kolejne dni międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, international normalized ratio) mieści się w docelowym przedziale, to jest między 2 a 3. U pacjentek z grupy dużego ryzyka można stosować skojarzoną profilaktykę za pomocą <b>HDCz</b> i <b>PSU</b>, a tę ostatnią metodę wybiera się w przypadku przeciwwskazań do podawania <b>HDCz</b>.</p> <p>14) Jeżeli leki przeciwzakrzepowe są przeciwwskazane, należy stosować <b>PSU</b> przez co najmniej 6 tygodni <b>po porodzie</b>, a metodę tę można łączyć z podawaniem kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg dziennie (zalecenie klasy C),</p> <p>15) W czasie stosowania <b>HDCz</b>, <b>HNF</b> lub <b>VKA</b> nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią. Nowe leki przeciwzakrzepowe oraz fondaparynuks są przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (zalecenia klasy C).</p>										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="360 1146 759 1196">Sytuacja kliniczna</th> <th data-bbox="759 1146 1452 1196">Postępowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="360 1196 759 1361"> <p>Pojedynczy wcześniejszy incydent ŻChZZ (niezwiązany z ciążą ani doustną antykoncepcją) związany z przemijającym czynnikiem ryzyka; obecnie bez dodatkowych czynników ryzyka</p> </td> <td data-bbox="759 1196 1452 1361"> <p>Przed porodem: — nadzór lub profilaktyczna dawka <b>HDCz</b> ± <b>PSU</b> — przedyskutowanie z pacjentką kwestii stosowania <b>HDCz</b> takich jak otyłość przed porodem (zalecenie klasy C)</p> <p><b>Po porodzie:</b> — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni ± <b>PSU</b> (zalecenie klasy C)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 1361 759 1594"> <p>Pojedynczy wcześniejszy incydent idiopatycznej ŻChZZ, ŻChZZ związanej z ciążą lub stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny lub ŻChZZ na podłożu trombofilii u pacjentki niepoddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu</p> </td> <td data-bbox="759 1361 1452 1594"> <p>Przed porodem: — profilaktyczna dawka <b>HDCz</b> ± <b>PSU</b> — bardzo wiarygodne dane przemawiają za bardziej intensywnym leczeniem za pomocą <b>HDCz</b> w przypadku niedoboru antytrombiny</p> <p><b>Po porodzie:</b> — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni ± <b>PSU</b> (np. patologiczna otyłość, zespół nerczycowy) (zalecenie klasy C)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 1594 759 1783"> <p>Co najmniej jeden przeżyty incydent ŻChZZ bez trombofilii u pacjentki niepoddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu lub pojedynczy wcześniejszy incydent ŻChZZ z obecnie występującymi dodatkowymi czynnikami ryzyka</p> </td> <td data-bbox="759 1594 1452 1783"> <p>Przed porodem: — profilaktyczna dawka <b>HDCz</b> + <b>PSU</b></p> <p><b>Po porodzie:</b> — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni + <b>PSU</b></p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 1783 759 1975"> <p>Co najmniej jeden przeżyty ŻChZZ u pacjentki poddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu (np. z trombofilią)</p> </td> <td data-bbox="759 1783 1452 1975"> <p>Przed porodem: — zamiana doustnego leczenia przeciwzakrzepowego na terapeutyczną dawkę <b>HDCz</b> przed 6. tygodniem ciąży + <b>PSU</b></p> <p><b>Po porodzie:</b> — powrót do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego z kontynuacją podawania <b>HDCz</b> do czasu uzyskania <b>INR</b> w przedziale terapeutycznym jak przed ciążą + <b>PSU</b> (zalecenie klasy B)</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Sytuacja kliniczna	Postępowanie	<p>Pojedynczy wcześniejszy incydent ŻChZZ (niezwiązany z ciążą ani doustną antykoncepcją) związany z przemijającym czynnikiem ryzyka; obecnie bez dodatkowych czynników ryzyka</p>	<p>Przed porodem: — nadzór lub profilaktyczna dawka <b>HDCz</b> ± <b>PSU</b> — przedyskutowanie z pacjentką kwestii stosowania <b>HDCz</b> takich jak otyłość przed porodem (zalecenie klasy C)</p> <p><b>Po porodzie:</b> — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni ± <b>PSU</b> (zalecenie klasy C)</p>	<p>Pojedynczy wcześniejszy incydent idiopatycznej ŻChZZ, ŻChZZ związanej z ciążą lub stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny lub ŻChZZ na podłożu trombofilii u pacjentki niepoddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu</p>	<p>Przed porodem: — profilaktyczna dawka <b>HDCz</b> ± <b>PSU</b> — bardzo wiarygodne dane przemawiają za bardziej intensywnym leczeniem za pomocą <b>HDCz</b> w przypadku niedoboru antytrombiny</p> <p><b>Po porodzie:</b> — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni ± <b>PSU</b> (np. patologiczna otyłość, zespół nerczycowy) (zalecenie klasy C)</p>	<p>Co najmniej jeden przeżyty incydent ŻChZZ bez trombofilii u pacjentki niepoddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu lub pojedynczy wcześniejszy incydent ŻChZZ z obecnie występującymi dodatkowymi czynnikami ryzyka</p>	<p>Przed porodem: — profilaktyczna dawka <b>HDCz</b> + <b>PSU</b></p> <p><b>Po porodzie:</b> — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni + <b>PSU</b></p>	<p>Co najmniej jeden przeżyty ŻChZZ u pacjentki poddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu (np. z trombofilią)</p>	<p>Przed porodem: — zamiana doustnego leczenia przeciwzakrzepowego na terapeutyczną dawkę <b>HDCz</b> przed 6. tygodniem ciąży + <b>PSU</b></p> <p><b>Po porodzie:</b> — powrót do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego z kontynuacją podawania <b>HDCz</b> do czasu uzyskania <b>INR</b> w przedziale terapeutycznym jak przed ciążą + <b>PSU</b> (zalecenie klasy B)</p>
Sytuacja kliniczna	Postępowanie										
<p>Pojedynczy wcześniejszy incydent ŻChZZ (niezwiązany z ciążą ani doustną antykoncepcją) związany z przemijającym czynnikiem ryzyka; obecnie bez dodatkowych czynników ryzyka</p>	<p>Przed porodem: — nadzór lub profilaktyczna dawka <b>HDCz</b> ± <b>PSU</b> — przedyskutowanie z pacjentką kwestii stosowania <b>HDCz</b> takich jak otyłość przed porodem (zalecenie klasy C)</p> <p><b>Po porodzie:</b> — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni ± <b>PSU</b> (zalecenie klasy C)</p>										
<p>Pojedynczy wcześniejszy incydent idiopatycznej ŻChZZ, ŻChZZ związanej z ciążą lub stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny lub ŻChZZ na podłożu trombofilii u pacjentki niepoddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu</p>	<p>Przed porodem: — profilaktyczna dawka <b>HDCz</b> ± <b>PSU</b> — bardzo wiarygodne dane przemawiają za bardziej intensywnym leczeniem za pomocą <b>HDCz</b> w przypadku niedoboru antytrombiny</p> <p><b>Po porodzie:</b> — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni ± <b>PSU</b> (np. patologiczna otyłość, zespół nerczycowy) (zalecenie klasy C)</p>										
<p>Co najmniej jeden przeżyty incydent ŻChZZ bez trombofilii u pacjentki niepoddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu lub pojedynczy wcześniejszy incydent ŻChZZ z obecnie występującymi dodatkowymi czynnikami ryzyka</p>	<p>Przed porodem: — profilaktyczna dawka <b>HDCz</b> + <b>PSU</b></p> <p><b>Po porodzie:</b> — leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 6 tygodni + <b>PSU</b></p>										
<p>Co najmniej jeden przeżyty ŻChZZ u pacjentki poddanej długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu (np. z trombofilią)</p>	<p>Przed porodem: — zamiana doustnego leczenia przeciwzakrzepowego na terapeutyczną dawkę <b>HDCz</b> przed 6. tygodniem ciąży + <b>PSU</b></p> <p><b>Po porodzie:</b> — powrót do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego z kontynuacją podawania <b>HDCz</b> do czasu uzyskania <b>INR</b> w przedziale terapeutycznym jak przed ciążą + <b>PSU</b> (zalecenie klasy B)</p>										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	<i>Trombophilia, ale bez przebytej ŻChZZ</i>	<i>Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</i>
	<i>Po cesarskim cięciu</i>	<i>Ocena ryzyka ŻChZZ — jeżeli występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak cięcie w trybie nagłym wykonywane po rozpoczęciu porodu, wiek &gt; 35 lat, duży BMI itd., należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową co najmniej do czasu wypisu ze szpitala*</i>
	<i>Po porodzie drogami i siłami natury</i>	<i>Ocena ryzyka ŻChZZ — jeżeli występują co najmniej 2 dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak wiek &gt; 35 lat, duży BMI itd., należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową ± PSU co najmniej do czasu wypisu ze szpitala*</i>
<p><i>PSU — pończochy o stopniowanym ucisku; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała</i>  <i>*Jeżeli występują liczne czynniki ryzyka, należy rozważyć przedłużoną profilaktykę po wypisie ze szpitala</i></p> <p><u><i>Dowody i klasy zaleceń</i></u></p> <p><i><b>Zalecenia klasy A</b> są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych, w których uzyskano zgodne wyniki (np. w przeglądach systematycznych) i które bezpośrednio odnoszą się do docelowej populacji. Zalecenia oparte na jednym, ale bardzo wiarygodnym randomizowanym badaniu klinicznym, opartym na analizie liczby przypadków przekraczającej liczebność dotychczasowych badań klinicznych, także należą do kategorii A.</i></p> <p><i><b>Zalecenia klasy B</b> są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych odnoszących się bezpośrednio do docelowej populacji, w których uzyskano mniej zgodne wyniki, moc statystyczna była ograniczona, lub wystąpiły inne problemy metodologiczne. Zalecenia klasy B są również oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych ekstrapolowanych z innej grupy pacjentów na populację docelową.</i></p> <p><i><b>Zalecenia klasy C</b> są oparte na dowodach pochodzących z właściwie przeprowadzonych badań obserwacyjnych, w których uzyskano zgodne wyniki i które odnoszą się bezpośrednio do docelowej populacji.</i></p> <p><i><b>Zalecenia klasy C1</b> są oparte na opiniach polskich ekspertów (opracowujących KP) wynikających z przeprowadzonych badań lub obserwacji dotyczących polskiej populacji.</i></p> <p><i>Zalecenia KP dostosowano także do możliwości logistycznych polskich oddziałów szpitalnych, przychodni lekarskich i opieki ambulatoryjnej.</i></p>		

\*wytyczne przetłumaczone i opublikowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2019 r.

**ACOG** – College of Obstetricians and Gynecologists; **ASH** – American Society of Hematology; **BMI** – wskaźnik masy ciała; **ESC** – European Society of Cardiology; **ESVS** – European Society for Vascular Surgery; **HDCz** – heparyna drobnocząsteczkowa, **HNF** – heparyna niefrakcjonowana, **INR** – międzynarodowy współczynnik znormalizowany; **PSU** – pończochy o stopniowanym ucisku; **VKA** – antagoniści witaminy K



## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających enoxaparinum natrium oraz nadroparinum calcicum we wskazaniu profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w położu. Wyszukiwanie przeprowadzono 03.06.2023 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Kobiety w położu we wskazaniu profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań
<b>Interwencja</b>	Enoksaparyna sodu, nadroparyna wapniowa	Inna niż w kryteriach włączenia
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	Doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
<b>Typ badań</b>	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne</li> </ul> Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne/metaanalizy</li> </ul> Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA. W przypadku nieodnalezienia badań RCT włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu	Inne niż w kryteriach włączenia
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje pełnotekstowe,</li> <li>• publikacje w języku polskim lub angielskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych</li> <li>• publikacje w językach innych niż polski i angielski</li> </ul>

### 7.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono 3 badania pierwotne z randomizacją dotyczące testowania różnych schematów dawkowania enoksaparyny oraz nadroparyny w profilaktyce leczenia ŻChZZ kobiet w położu:

- Bistervels 2022 – prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane otwarte badanie kliniczne obejmujące grupy 555 i 555 kobiet w ciąży i położu z przeszłą ŻChZZ, poddane dwóm różnym schematom dawkowania HDCz, w celu profilaktyki ŻChZZ, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowanego leczenia;
- Bruno 2022 – prospektywne randomizowane otwarte badanie kliniczne obejmujące grupy 74 i 72 kobiet w położu, poddane dwóm różnym schematom dawkowania enoksaparyny w celu profilaktyki ŻChZZ, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowanego leczenia;
- Haj 2023 – prospektywne randomizowane otwarte badanie kliniczne obejmujące grupy 60 i 64 kobiet w położu, poddane dwóm różnym schematom dawkowania enoksaparyny w celu profilaktyki ŻChZZ, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowanego leczenia.

Odnaleziono również przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej u kobiet w położu – Oakes 2023, którego celem była ocena skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej u kobiet po porodzie siłami natury i cięciu cesarskim.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do przeglądu.

Tabela 8. Skrókowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Bistervels 2023</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> University of Utah</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów</p>	<p>Prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne obejmujące kobiety w ciąży i w połogu, z przebyłą ŻChZZ.</p> <p><b>Interwencja:</b> Podawanie HDCz w dwóch modelach dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmienna zależna od wagi dawka &lt; 50 kg – 3800 IU nadroparinum albo 6000 IU enoxaparinum 50-&lt;70 kg – 5700 IU nadroparinum albo 8000 IU enoxaparinum 70-&lt;100 – 7600 IU nadroparinum albo 10000 IU enoxaparinum</li> <li>• stała niska dawka &lt; 100 kg – 9500 IU nadroparinum albo 12000 IU enoxaparinum; ≥ 100 kg – 9500 IU nadroparinum albo 12000 IU enoxaparinum;</li> <li>• stała niska dawka &lt; 100 kg – 2850 IU nadroparinum albo 4000 IU enoxaparinum ≥ 100 kg – 3800 IU nadroparinum albo 6000 IU enoxaparinum.</li> </ul> <p><b>Czas leczenia:</b> do końca ciąży + 6 tygodni po porodzie <b>Okres obserwacji:</b> 24 kwietnia 2013 – 31 październik 2020</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety po cesarskim cięciu powyżej 18 roku życia;</li> <li>• przebyta ŻChZZ, niesprowokowana, spowodowana hormonalnie albo zdarzeniem niskiego ryzyka;</li> <li>• wiek ciąży ≤ 14 tygodni.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebyta ŻChZZ, spowodowana przez zdarzenie wysokiego ryzyka (operacja chirurgiczna, poważny uraz, gips w ciągu 3 miesięcy przez wystąpieniem ŻChZZ, przy braku stosowania terapii hormonalnej)</li> <li>• przeciwwskazania dla terapii przeciwzakrzepowej z użyciem HDCz</li> <li>• wskazania do terapii przeciwzakrzepowej</li> </ul> <p><b>Do badania włączono:</b> N=1100 pacjentek</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zależna od masy ciała dawka pośrednia; n=555;</li> <li>• stała niska dawka; n=555.</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> <b>skuteczność:</b> wystąpienie ŻChZZ <b>bezpieczeństwo:</b> poważne krwawienie</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> <b>skuteczność:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ŻChZZ</li> <li>2. zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych</li> <li>3. ŻChZZ albo zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych</li> </ol> <p><b>bezpieczeństwo:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. niewielkie albo umiarkowane krwawienie;</li> <li>2. małopłytkowość wywołana przez heparynę (HIT);</li> <li>3. reakcja alergiczna na heparynę typu I;</li> <li>4. wady wrodzone;</li> <li>5. reakcja alergiczna typu IV;</li> <li>6. krwiaki.</li> </ol> <p>Pacjentki były monitorowane pod względem wystąpienia drugorzędowych punktów końcowych do 3 miesięcy po porodzie.</p>
<p><b>Bruno 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> University of Utah</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p>Prospektywne randomizowane otwarte badanie kliniczne obejmujące kobiety po porodzie.</p> <p><b>Interwencja:</b> Enoxaparinum w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie</li> <li>• zależnie od przedziałów wagowych pacjentek (stałe dawki): BMI ≤ 40 – 40mg raz dziennie; BMI &gt; 40 – 40mg dwa razy dziennie</li> </ul> <p><b>Czas leczenia:</b> okres pobytu w szpitalu + 14 dni po wypisie <b>Okres obserwacji:</b> czerwiec 2020 – listopad 2021</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety po cesarskim cięciu powyżej 18 roku życia</li> <li>• wskazanie do terapii przeciwzakrzepowej z użyciem enoxaparinum</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwwskazania dla terapii przeciwzakrzepowej</li> <li>• wskazania do terapii przeciwzakrzepowej</li> <li>• niewydolność nerek</li> </ul> <p><b>Do badania włączono:</b> N=146 pacjentek</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg/kg masy ciała; n=74</li> <li>• przedział wagowy; n=72</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> profilaktyczne stężenie anty-Xa we krwi po trzeciej dawce leku (0,2-0,6 IU/ml)</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. stężenie anty-Xa poniżej i powyżej dawki profilaktycznej</li> <li>2. komplikacje spowodowane raną po cesarskim cięciu i ŻChZZ przez pierwsze 6 tygodni</li> </ol> <p>Krew pobrano 4-6 h po trzecim podaniu enoxaparinum. Oceniono poziom anty-Xa w różnych grupach wagowych oraz pojawienie się ŻChZZ i innych zdarzeń niepożądanych.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Haj 2023</b>  <u>Źródło</u>                      finansowania:                      Israeli Ministry of Health  <u>Konflikt interesów:</u>                      brak konfliktu interesów</p>	<p>Prospektywne randomizowane otwarte badanie kliniczne obejmujące kobiety po porodzie, mające otrzymywać enoxaparinum w dwóch różnych schematach dawkowania</p> <p><b>Interwencja:</b>                      Enoxaparinum w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 mg/kg masy ciała</li> <li>zależnie od przedziałów wagowych pacjentek                          ≤ 90kg – 40mg;                          91-130kg – 60mg;                          131-170kg – 80mg;                          &gt;170kg – 100mg</li> </ul> <p><b>Czas leczenia:</b> 10 dni  <b>Okres obserwacji:</b> listopad 2021 – maj 2022</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety po porodzie w wieku powyżej 18 lat</li> <li>wskazanie do otrzymania terapii z użyciem enoxaparinum</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety, które miały poważne krwawienia</li> <li>nadwrażliwość na enoxaparinum</li> <li>koagulopatie</li> <li>liczba płytek krwi &lt;75,000/μl</li> <li>niedawno przebyty udar naczyniowy mózgu</li> <li>niewydolność nerek albo wątroby</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie</li> <li>pacjentki z przeszłą ŻChZZ albo z wysokim ryzykiem trombofilii (zespół antyfosfolipidowy, niedobór antytrombiny, homozygotyczność czynnika V Leiden albo homozygotyczność mutacji genu protrombiny połączone z trombofiliami)</li> </ul> <p>Do badania włączono:                      N=124 pacjentki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 mg/kg masy ciała; n=60</li> <li>przedział wagowy; n=64</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b>                      proporcje kobiet z profilaktycznym stężeniem anti-Xa we krwi drugiego dnia stosowania terapii (0,2-0,6 IU/ml)</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>stężenie anti-Xa podczas hospitalizacji</li> <li>pojawienie się ŻChZZ i krwawień przez cały okres leczenia</li> </ol> <p>Osocze pobrano 4 h po drugim podaniu enoxaparinum (2 dzień leczenia). W przypadku pacjentek hospitalizowanych, osocze zostało ponownie pobrane 4 dnia. Oceniono poziom anti-Xa w różnych grupach wagowych oraz pojawienie się ŻChZZ i innych wydarzeń niepożądanych</p>

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę przeglądów systematycznych włączonych do analizy.

**Tabela 9. Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych**

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p><b>Oakes 2023</b>  <u>Źródło</u>                      finansowania:                      National Center for Advancing Translational Sciences (NIH)</p>	<p><b>Kryteria włączenia badań:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania dot. pacjentów po porodzie siłami natury albo cesarskim cięciu, którzy stosowali farmakologiczną profilaktykę ŻChZZ albo brak terapii</li> <li>Badania dot. pacjentów w połogu stosujących heparynę (niefrakcjonowaną albo drobnocząsteczkową) lub brak terapii</li> <li>Badania dot. pacjentów, którzy stosowali terapię przeciwzakrzepową z różnym czasem trwania leczenia oraz z obecnością albo brakiem grupy kontrolnej niestosującej żadnej terapii</li> <li>Badania w języku angielskim</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania dot. pacjentów przyjmujących leki albo tych, u których nie można było wykluczyć stosowania profilaktyki ŻChZZ w okresie okołoporodowym</li> <li>Badania dot. pacjentów, którzy otrzymywali terapeutyczne dawki leków</li> </ul>	<p>Przegląd piśmiennictwa obejmował 14 artykułów opisujących 11 944 pacjentów: 8 badań RCT (8001 pacjentów) i 6 badań obserwacyjnych (3943 pacjentów). 3 badania określono jako wysokiej jakości i 11 jako niskiej.</p> <p><b>Skuteczność:</b>                      Wśród 8 badań RCT nie zaobserwowano zmiany ryzyka wystąpienia ŻChZZ u pacjentów poddanych terapii profilaktycznej i tych niepoddanych żadnej terapii (zbiorcze ryzyko względne 1.02, 95% CI 0.29–3.51), aczkolwiek w 6 z 8 badań nie zanotowano wystąpienia żadnych zdarzeń. Dla 6 badań obserwacyjnych, ryzyko to wynosiło 0,00, co mogło wynikać z faktu braku wystąpienia zdarzeń w 5 z 6 badań.                      Ze względu na rzadkość występowania ŻChZZ użyto metodę Peto OR, jednak wciąż nie stwierdzono istotnych różnic (zbiorcze RR 0.74, 95% CI 0.13–4.26). Zaobserwowano umiarkowaną heterogenność (39.63%). Ewaluacja 3 badań wysokiej jakości (z czego dwa z wartością przypisaną głównemu punktowi końcowemu ze względu na brak wystąpienia ŻChZZ), wykazała znaczący spadek wystąpienia ŻChZZ u pacjentów stosujących profilaktykę przeciwzakrzepową (RR 0.22, 95% CI 0.07–0.71) i brak heterogeniczności badań (0,00%). 5 badań niskiej jakości nie wskazało znaczącej różnicy między pacjentami stosującymi i nie stosującymi profilaktyki przeciwzakrzepowej (RR 2,13, 95% CI 0,51–8,87; heterogeniczność 19.37%). Biorąc pod uwagę wszystkie przeanalizowane badania</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p>przeciwwzakrzepowych w związku z pewnymi schorzeniami albo z ŻChZZ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opisy przypadków, serie przypadków, przeglądy literaturowe, abstrakty nieposiadające pełnych tekstów i artykuły publikowane w nierecenzowanych czasopismach</li> </ul> <p>Przeszukane bazy: Embase.com, Ovid-Medline All, Cochrane Library, Scopus, and ClinicalTrials.gov Data wyszukiwania: 21.02.2022 r.</p>	<p>(również te bez grupy kontrolnej), nie zaobserwowano różnic w całkowitej zbiorczej proporcji zdarzeń ŻChZZ.</p> <p><b>Wnioski:</b> Dostępne badania literaturowe nie obejmują wystarczającej liczby przypadków i nie pozwalają na określenie różnic w częstotliwości występowania ŻChZZ u pacjentów stosujących i tych nie stosujących profilaktyki przeciwwzakrzepowej. Wiąże się to rzadkością występowania ŻChZZ.</p>

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NIH – National Institute of Health; RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

### 7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

#### **Bistervels 2022**

W niniejszym opracowaniu opisane zostały wyłącznie wyniki dotyczące kobiet w okresie połogu.

**Skuteczność:** 555 pacjentkom z przebytą ŻChZZ podano HDCz w dawce zależnej od masy ciała i 555 w niskich, stałych dawkach. W badaniu, pacjentki przyjmowały 1 z 4 HDCz.

**Tabela 10. Podział pacjentek ze względu na przyjmowane HDCz**

Typ HDCz	Dawka zależna od masy ciała n (%)	Niskie, stałe dawki n (%)
Enoxaparinum	198 (35,7%)	215 (38,7%)
Nadroparinum	205 (36,9%)	203 (36,6%)
Dalteparinum	69 (12,4%)	76 (13,7%)
Tinzaparinum	82 (15,0%)	58 (10,5%)

W grupie przyjmującej zależną od masy ciała dawkę leku zaobserwowano 6 (1%) przypadków ŻChZZ, a w grupie ze stałą dawką 11 przypadków (2%). Autorzy wskazują, że występuje potencjalnie większa skuteczność terapii z użyciem dawki HDCz zależnej od masy ciała w oparciu o analizę post-hoc, ale nie raportowali jej wyników.

**Bezpieczeństwo:** We wczesnym połogu, zaobserwowano wystąpienie poważnego krwawienia: u 19 pacjentek (4%) dla grupy przyjmującej zależną od masy ciała dawkę leku oraz 18 (3%) dla grupy ze stałą dawką. W późnym połogu, wartości te wyniosły odpowiednio 2 (< 1%) i 0. W badaniu nie przeprowadzono analizy statystycznej w podgrupie pacjentek w połogu. W żadnej grupie nie odnotowano zgonów.

#### **Bruno 2022**

**Skuteczność:** 74 pacjentkom podano enoxaparinum w dawce 1 mg/kg masy ciała oraz 72 pacjentkom w stałych dawkach w celu oceny skuteczności terapii profilaktycznej ŻChZZ. Pacjentki przyjmujące dawki zależne od masy ciała miały większą szansę osiągnąć profilaktyczne stężenie anty-Xa we krwi w porównaniu do tych ze stałymi dawkami w analizie pierwszorzędowej (obejmującej niepełne dane dotyczące skuteczności) (49/74 [66%] vs 32/72 [44%], RR=1,49; 95% CI: 1,10; 2,02) i drugorzędowej (obejmującej jedynie pacjentów, u których uzyskano wszystkie wyniki) (49/60 [82%] vs 32/57 [56%], RR=1,45; 95% CI: 1,12; 1,88). Odnotowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (IS). U pacjentek z drugiej grupy częściej obserwowano występowanie suboptymalne stężenie anty-Xa. Badania przeprowadzone po wypisie pacjentek ze szpitala wykazały, że 52% (15/29) pacjentek stosujących zależną od masy ciała i 15% (5/33) przyjmujących stałą dawkę leku osiąga profilaktyczne stężenie anty-Xa we krwi. Prawdopodobieństwo uzyskania profilaktycznego anty-Xa we krwi u pacjentek stosujących dawkę leku zależną od masy ciała było istotnie statystycznie wyższe (RR=3,41; 95% CI: 1,42; 8,24).

**Bezpieczeństwo:** Nie zaobserwowano ŻChZZ u żadnej z grup, natomiast komplikacje związane z raną po cesarskim cięciu wystąpiły u 5 pacjentek (7%) stosujących zależną od masy ciała dawkę leku, w porównaniu do 1 pacjentki (1%) przyjmującej stałą dawkę (RR=4,86; 95% CI: 0,58; 40,63). Różnice nie były istotne statystycznie.

**Haj 2023**

**Skuteczność:** 60 pacjentkom podano enoxaparinum w dawce 1 mg/kg masy ciała oraz 64 pacjentkom w stałych dawkach w celu oceny skuteczności terapii profilaktycznej ŻChZZ.

Istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) więcej pacjentek osiągnęło profilaktyczną dawkę anty-Xa po dwóch dniach w grupie przyjmującej zależną od masy ciała dawkę leku (92%) względem grupy przyjmującej stałą dawkę (42%). Odnotowano również IS wyższy średni poziom anty-Xa, który wyniósł odpowiednio  $0,34 \pm 0,09$  i  $0,19 \pm 0,06$  IU/ml ( $p < 0,0001$ ). Poziom anty-Xa był również IS wyższy dla każdej z analizowanych podgrup wagowych (51-70, 71-90 i 91-130 kg). W żadnej grupie, nie zaobserwowano różnic w poziomie anty-Xa pomiędzy dniem 4 a 2.

**Bezpieczeństwo:** Nie zaobserwowano zdarzeń trombolitycznych ani poważnych krwawień.

**7.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie **ChPL Clexane (enoxaparinum natrium)** przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu enoxaparinum natrium wg ChPL Clexane**

Bardzo częste ( $\geq 1/10$ )	Częste ( $\geq 1/100$ do $1 < 10$ )	Niezbýt częste ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadkie ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )	Częstość nieznaną
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz <math>&gt; 3</math> razy powyżej górnej granicy normy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Krwotok, niedokrwistość związana z krwawieniem*, małopłytkowość, trombocytoza</li> <li>Reakcje alergiczne</li> <li>Bóle głowy</li> <li>Pokrzywka, świąd, rumień</li> <li>Krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak obrzęk, krwotok, reakcja nadwrażliwości, stan zapalny, guzek, ból lub odczyn)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uszkodzenie komórek wątroby</li> <li>Pęcherzowe zapalenie skóry</li> <li>Miejscowe podrażnienie, martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eozynofilia*, przypadki małopłytkowości immunologicznej z zakrzepicą; w niektórych przypadkach zakrzepica była powikłana zawałem narządu lub niedokrwieniem kończyny</li> <li>Reakcje anafilaktyczne /anafilaktyczne, w tym wstrząs</li> <li>Krwiak okołordzeniowy* (lub krwiak w kanale kręgowym). Reakcje te skutkowały różnego stopnia deficytami neurologicznymi, w tym długotrwałym lub trwałym porażeniem</li> <li>Cholestatyczne uszkodzenie wątroby</li> <li>Łysienie*, zapalenie naczyń skóry*, martwica skóry*, zwykle występująca w miejscu wstrzyknięcia (zjawisko to było zwykle poprzedzone wystąpieniem płamicy lub plam rumieniowych, z naciekami i towarzyszącą bolesnością).</li> <li>Guzki w miejscu wstrzyknięcia* (guzki zapalne, które nie były otorbionymi zbiornikami enoksaparyny). Objawy te przemijają po kilku dniach i nie wymagają odstawienia produktu leczniczego</li> <li>Osteoporoza* występująca po długotrwałym leczeniu (dłuższym niż 3 miesiące)</li> <li>Hiperkaliemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGRP)</li> </ul>

\* oznacza działanie niepożądane zgłoszone w okresie po zarejestrowaniu produktu leczniczego

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie CHPL Fraxiparine (nadroparinum calcicum), przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu nadroparinum calcicum wg ChPL Fraxiparine**

Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do 1<10)	Niezbyt częste (≥1/1000 do <1/100)	Rzadkie (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadkie <1/10,000	Nieznana częstotliwość
<ul style="list-style-type: none"> <li>Krwawienia o różnej lokalizacji (w tym przypadki krwiaków rdzeniowych), częstsze u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka</li> <li>Małe krwiaki w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi, zwykle przemijające</li> <li>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Małopłytkowość (w tym wywołana przez heparynę),</li> <li>Trombocytoza</li> <li>Wysypka, pokrzywka, rumień, świąd.</li> <li>Zwapnienie w miejscu wstrzyknięcia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eozynofilia, przemijająca po przerwaniu leczenia</li> <li>Reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje skórne), reakcja rzekomo-anafilaktyczna</li> <li>Przemijająca hiperkaliemia związana z indukowanym heparyną hamowaniem wydzielania aldosteronu, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka</li> <li>Priapizm</li> <li>Martwica skóry, zwykle pojawiająca się w miejscu wstrzyknięcia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ból głowy</li> <li>Migrena</li> </ul>

\* oznacza działanie niepożądane zgłoszone w okresie po zarejestrowaniu produktu leczniczego

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023.29.), obecnie substancje czynne enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum są finansowane u kobiet w ciąży. Należy przy tym zaznaczyć, że widnieją one zarówno w załączniku A1<sup>3</sup> we wskazaniu pozarejestryjnym „profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL” oraz w załączniku E zawierającym wykaz leków dostępnych bezpłatnie dla kobiet w ciąży<sup>4</sup>. Substancje te były ocenione pozytywnie przez RP w 2020<sup>5</sup> roku we wskazaniu terapia przeciwzakrzepowa: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, protezy zastawkowe serca, zespół antyfosfolipidowy w populacji kobiet w ciąży (szczegóły: rozdz. 4.2). Obecne zlecenie dotyczy rozszerzenia aktualnie refundowanego wskazania o połóg zgodnie z opinią prof. dr hab. Krzysztofa Czajkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii.

Z uwagi na to, że wytyczne kliniczne zalecają kontynuację rozpoczętego w ciąży leczenia przeciwzakrzepowego w połogu (6 tygodni), najprawdopodobniej liczebność populacji leczonej z zastosowaniem tych terapii nie ulegnie zmianie lecz wydłuży się jedynie czas finansowanego leczenia.

Oszacowany, przypadający na jednego pacjenta, 1-dniowy koszt terapii enoksaparyną sodową wynosi od 8,27 do 24,80 zł, zaś nadroparyną wapniową wynosi od 4,21 do 14,05 zł. Koszt 6-tygodni terapii wynosi 347,20 – 1041,59 zł dla enoksaparyny sodowej oraz 176,99 – 589,96 zł dla nadroparyny wapniowej. Należy przy tym zaznaczyć, że czas terapii może być krótszy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Koszty terapii pojedynczego pacjenta ocenianymi substancjami czynnymi**

Substancja czynna	Koszt dla płatnika publicznego [zł]		Źródło/Komentarz
	Koszt 1 dnia terapii [zł] (min. – maks.)	Koszt 6. tygodni terapii [zł] (min. – maks.)	
<b>Enoksaparyna sodowa</b>	8,27 – 24,80	347,20 – 1041,59	Dawkowanie określono w oparciu o dane z publikacji Bistervels 2022: – Min.: 4000 j.m. – Maks.: 12000 j.m.  Koszt w oparciu o dane z Obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. Oszacowany średni koszt za 100 j.m. wyniósł w przybliżeniu 0,21 zł.
<b>Nadroparyna wapniowa</b>	4,21 – 14,05	176,99 – 589,96	Dawkowanie w oparciu o publikację Bistervels 2022: – Min.: 2850 j.m. – Maks.: 9500 j.m.  Koszt w oparciu o dane z Obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. Oszacowany średni koszt za 100 j.m. wyniósł 0,15 zł.

j.m. – jednostka międzynarodowa

<sup>3</sup> Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

<sup>4</sup> Leki przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43b ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)

<sup>5</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2020\\_RP/Protokol\\_RP\\_10\\_2020.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2020_RP/Protokol_RP_10_2020.pdf)

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 z późn. zm.), pismem z dnia 11.05.2023 r. znak PLR.4506.7.2023.DŻ (data wpływu do AOTMiT: 29.05.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- enoxaparinum natrium;
- nadroparinum calcicum.

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połoгу – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Należy zaznaczyć, że obecne zlecenie dotyczy rozszerzenia aktualnie refundowanego wskazania o **połóg** zgodnie z opinią prof. dr hab. Krzysztofa Czajkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii. Leki zawierające enoxaparinum (Clexane, Clexane Forte, Neoparin i Neoparin Forte) i nadroparinum (Fraxiparine i Fraxodi) są na liście leków refundowanych w katalogu A1 oraz E.

### Problem zdrowotny

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. *venous thromboembolism, VTE*) obejmuje zakrzepicę żył głębokich (ZŻG, ang. *deep vein thrombosis, DVT*) i zatorowość płucną (ZP, ang. *pulmonary embolism, PE*). ŻChZZ jest wiodącą przyczyną zgonów kobiet w ciąży i połoгу. Zapadalność na ŻChZZ w tej populacji jest 5-10-krotnie wyższa podczas ciąży niż u kobiet nie będących w ciąży w analogicznej grupie wiekowej. W połoгу, ryzyko to jest jeszcze większe i wzrasta 25-krotnie. Ze względu na poważne skutki niewykrycia ŻChZZ i podobieństwo symptomów do fizjologicznej ciąży (ból klatki piersiowej, obrzęk kończyn czy też duszność), liczba wykryć rzeczywistych przypadków na liczbę podejrzanych przypadków jest niższa niż w ogólnej populacji.

### Alternatywne technologie medyczne

W profilaktyce ŻChZZ w ciąży, stosowane są prawie wyłącznie HDCz (enoxaparinum, nadroparinum i inne), natomiast w połoгу możliwe jest zastosowanie alternatywnych technologii. Jedną z grup są inne antykoagulanty: HNF, fondaparynuks czy też danaparoid. Kolejną grupą leków dostępnych w połoгу są niektóre VKA np. acenokumarol. Możliwe jest również stosowanie pończoch o stopniowanym ucisku.

HNF wymaga częstszego stosowania, powoduje zwiększone ryzyko osteoporozy i krwawień w porównaniu do HDCz. Zaleca się zamienić HDCz na HNF na czas porodu. HNF w niewielkim stopniu przenika do mleka matki, ale nie jest absorbowany w przewodzie pokarmowym.

Fondaparynuks może być stosowany jako alternatywna terapia do HDCz. U ludzi, brak dostatecznych danych dotyczących przenikania do mleka matki, ale lek nie jest absorbowany w przewodzie pokarmowym.

Danaparoid również nie jest absorbowany przez przewód pokarmowy, dlatego uważany jest za bezpieczny podczas karmienia.

Dla acenokumarolu nie ma zgodnych danych dotyczących przenikania leku do mleka matki, jednak nie wykazano zaburzonych profili zakrzepowych u dzieci karmionych mlekiem matek używających acenokumarolu. W trakcie terapii acenokumarolu zalecane jest wykonywanie testów INR.

Pończochy o stopniowanym ucisku są często zalecane w połączeniu z terapią HDCz lub gdy są przeciwwskazania do stosowania HDCz.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu dla wskazania profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w połoгу odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej u kobiet po porodzie siłami natury i cesarskim cięciem (Oakes 2023). Znaleziono też 3 badania RCT, gdzie opisywano różnice w dawkowaniu HDCz, w celu profilaktyki ŻChZZ, oceniające ich skuteczność i bezpieczeństwo.



Po przeanalizowaniu 14 artykułów opisujących 11 944 pacjentów, autorzy Oakes 2023 stwierdzają, że ze względu na niskie bezwzględne ryzyko zachorowania na ŻChZZ i przeważnie niewielką liczbę badań z udziałem kobiet w położu, dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania HDCz są często określane jako niskiej jakości i nie pozwalają na określenie istotnie statystycznych różnic w częstotliwości występowania ŻChZZ u pacjentów stosujących i nie stosujących profilaktyki przeciwzakrzepowej.

W badaniu Haj 2023 wykazano, że u pacjentek stosujących zależną od masy ciała dawkę enoksaparyny (92%) statystycznie istotnie częściej osiągnięto profilaktyczne stężenie anty-Xa w porównaniu do pacjentek przyjmujących enoksaparynę w stałych dawkach (42%). Autorzy nie zaobserwowali żadnych zdarzeń trombolitycznych ani poważnych krwawień.

Badanie Bruno 2022 wykazało istotnie statystycznie większą częstotliwość występowania profilaktycznego stężenia anty-Xa związanego ze stosowaniem terapii enoksaparyną sodową dostosowanej do masy ciała (66%) w porównaniu do stałej dawki (44%). W badaniu również nie odnotowano pojawienia się ŻChZZ, a jedynie komplikacje związane z raną po cesarskim cięciu: u 7% pacjentek stosujących zależną od masy ciała dawkę leku oraz u 1% przyjmujących stałą dawkę.

W badaniu Bistervels 2022 w zakresie bezpieczeństwa zaobserwowano wystąpienie poważnego krwawienia we wczesnym położu u 4% pacjentek dla grupy przyjmującej zależną od masy ciała dawkę HDCz, oraz 3% dla grupy ze stałą niższą dawką. W późnym położu wartości te wyniosły odpowiednio < 1% i 0. W badaniu nie przeprowadzono analizy statystycznej w podgrupie pacjentek w położu. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były odpowiednio dla zależnej od masy ciała dawce leku i niższej dawce leku: krwiaki (48% i 35%), skórne reakcje alergiczne typu IV (35% i 22%) oraz krwawienia o różnym nasileniu (15% i 15%).

#### **Zgodnie z ChPL Clexane (enoxaparinum natrium)**

Bardzo częste działania niepożądane ( $\geq 1/10$ ) – zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz >3 razy powyżej górnej granicy normy).

Częste działania niepożądane ( $\geq 1/100$  do  $1 < 10$ ) – krwotok, niedokrwistość związana z krwawieniem, małopłytkowość, trombocytoza, reakcje alergiczne, bóle głowy, pokrzywka, świąd, rumień, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak obrzęk, krwotok, reakcja nadwrażliwości, stan zapalny, guzek, ból lub odczyn).

#### **Zgodnie z ChPL Fraxiparine (nadroparinum calcicum)**

Bardzo częste działania niepożądane ( $\geq 1/10$ ) – krwawienia o różnej lokalizacji (w tym przypadki krwiaków rdzeniowych), częstsze u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, małe krwiaki w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego.

Częste działania niepożądane ( $\geq 1/100$  do  $1 < 10$ ) – zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi, zwykle przemijające, reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

#### **Rekomendacje kliniczne**

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych opublikowanych nie później niż 6 lat temu: polskie – Konsensus Polski 2017, europejskie – ESC 2018 i ESVS 2021 oraz amerykańskie – ACOG 2018 oraz ASH 2018a. Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na zasadność stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (m. in. enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum) u pacjentek w ciąży i w czasie położu, ze wskazaniem do terapii przeciwzakrzepowej. Autorzy wytycznych jednogłośnie zalecają kontynuację rozpoczętej w ciąży terapii przeciwzakrzepowej w położu (6 tygodni), jednakże wskazują na zasadność wstrzymania leczenia na okres porodu. ESVS 2021, Konsensus Polski 2017 i ESC 2018 dodatkowo zalecają, aby całkowity czas stosowania HDCz był nie mniejszy niż 3 miesiące. Jednakże, ze względu na niskie bezwzględne ryzyko zachorowania, odnaleziono niewiele badań mówiących o tym jakie jest optymalne stężenie terapeutyczne HDCz.

Jednocześnie, autorzy raportów zauważyli, że mimo iż w ciąży HDCz jest lekiem z najmniejszą liczbą skutków ubocznych (nie przenika przez łożysko), to już podczas położu jest możliwa, a w niektórych przypadkach może okazać się bardziej korzystna, terapia przy użyciu alternatywnych technologii (np. HNF, warfaryna, czy też fondaparynuks i VKA, choć w przypadku dwóch ostatnich leków rekomendacje nie są zgodne).

Warto zauważyć, że choć autorzy wyżej wymienionych wytycznych jednogłośnie zalecają stosowanie HDCz w położu u pacjentek z wysokim ryzykiem lub nawet z niskim albo umiarkowanym ryzykiem ŻChZZ, to zalecenia oparte są głównie na niskiej jakości dowodach naukowych (ASH 2018a).

## Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023.29.), obecnie substancje czynne enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum są finansowane u kobiet w ciąży. Należy przy tym zaznaczyć, że widnieją one zarówno w załączniku A1<sup>6</sup> we wskazaniu pozarejestryjnym „profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL” oraz w załączniku E zawierającym wykaz leków dostępnych bezpłatnie dla kobiet w ciąży<sup>7</sup>. Substancje te były ocenione pozytywnie przez RP w 2020<sup>8</sup> roku we wskazaniu terapia przeciwzakrzepowa: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, protezy zastawkowe serca, zespół antyfosfolipidowy w populacji kobiet w ciąży (szczegóły: rozdz. 4.2). Obecne zlecenie dotyczy rozszerzenia aktualnie refundowanego wskazania o położnicę zgodnie z opinią prof. dr hab. Krzysztofa Czajkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii.

Z uwagi na to, że wytyczne kliniczne zalecają kontynuację rozpoczętego w ciąży leczenia przeciwzakrzepowego w położnicę (6 tygodni), najprawdopodobniej liczebność populacji leczonej z zastosowaniem tych terapii nie ulegnie zmianie lecz wydłuży się jedynie czas finansowanego leczenia.

Oszacowany, przypadający na jednego pacjenta, 1-dniowy koszt terapii enoksaparyną sodową wynosi od 8,27 do 24,80 zł, zaś nadroparyną wapniową wynosi od 4,21 do 14,05 zł. Koszt 6-tygodni terapii wynosi 347,20 – 1041,59 zł dla enoksaparyny sodowej oraz 176,99 – 589,96 zł dla nadroparyny wapniowej. Należy przy tym zaznaczyć, że czas terapii może być krótszy.

### Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

<sup>6</sup> Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

<sup>7</sup> Leki przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43b ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)

<sup>8</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2020\\_RP/Protokol\\_RP\\_10\\_2020.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2020_RP/Protokol_RP_10_2020.pdf)

## 10. Źródła

### Badania pierwotne

- Bistervels 2022 Bistervels, Ingrid M., et al. "Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial." *The Lancet* 400.10365 (2022): 1777-1787.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622021286>
- Bruno 2022 Huang, Yan, et al. "Efficacy of Low Molecular Weight Heparin in Preventing Perinatal Venous Thrombosis: A Meta-Analysis." *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2022 (2022).  
<https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2022/1248577/>
- Haj 2023 Haj, Rozan, et al. "Comparison of postpartum anti-Xa levels following enoxaparin administration to prevent venous thromboembolism using two weight-based protocols A randomized controlled trial." *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* (2023): 100988.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933323001301>

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ASH 2018a Bates, Shannon M., et al. "American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy." *Blood advances* 2.22 (2018): 3317-3359.  
<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/2/22/3317/16094/American-Society-of-Hematology-2018-guidelines-for>
- ASH 2018b Lim, Wendy, et al. "American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism." *Blood advances* 2.22 (2018): 3226-3256.  
<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/2/22/3226/16134/American-Society-of-Hematology-2018-guidelines-for>
- ASH 2020 Ortel, Thomas L., et al. "American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism." *Blood advances* 4.19 (2020): 4693-4738.  
<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/19/4693/463998/American-Society-of-Hematology-2020-guidelines-for>
- ESC 2018 Regitz-Zagrosek, Vera, et al. "2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC)." *European heart journal* 39.34 (2018): 3165-3241  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/34/3165/5078465>
- ESVS 2021 Kakkos, Stavros K., et al. "European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis 5."  
<https://www.angiolife.com.ua/media/pages/files/2021/ESVS%20Clinical%20Practice%20Guidelines%20on%20the%20Management%20of%20Venous%20Thrombosis%202021.pdf>
- Konsensus Polski 2017 Tomkowski, Witold, et al. "Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa—wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii Konsensus Polski 2017." *Acta Angiologica* 23.2 (2017): 73-113.  
[https://journals.viamedica.pl/acta\\_angiologica/article/view/51474/38621](https://journals.viamedica.pl/acta_angiologica/article/view/51474/38621)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Clexane Charakterystyka Produktu Leczniczego Clexane  
<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1486/characteristic>
- ChPL Clexane Forte Charakterystyka Produktu Leczniczego Clexane Forte  
<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/10342/characteristic>
- ChPL Neoparin Charakterystyka Produktu Leczniczego Neoparin  
<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36444/characteristic>
- ChPL Neoparin Forte Charakterystyka Produktu Leczniczego Neoparin Forte  
<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39451/characteristic>
- ChPL Fraxiparine Charakterystyka Produktu Leczniczego Fraxiparine  
<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7535/characteristic>
- ChPL Fraxodi Charakterystyka Produktu Leczniczego Fraxodi  
<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9782/characteristic>

- Middleton 2021 Middleton Philippa, Emily Shepherd, and Judith C. Gomersall. "Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3 (2021).  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001689.pub4/full>
- Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, tom I, 2008 r Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, tom I, 2008 r  
[https://www.cez.gov.pl/fileadmin/user\\_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomii\\_56a8f5a5677b9.pdf](https://www.cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomii_56a8f5a5677b9.pdf)
- Oakes 2023 Oakes, Megan C., et al. "Efficacy of Postpartum Pharmacologic Thromboprophylaxis." (2023)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10026960/>
- Szczeklik 2021 Gajewski Piotr, ed. *Interna Szczeklika 2021*. [13]. Kraków, 2021
- White 2003 White, Richard H. "The epidemiology of venous thromboembolism." *Circulation* 107.23\_suppl\_1 (2003): 1-4.  
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66>

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"heparin, low molecular weight"[MeSH Terms]	14 209
2	"Enoxaparin"[MeSH Terms]	3 923
3	"Nadroparin"[MeSH Terms]	509
4	"low molecular weight heparin"[Title/Abstract]	12 204
5	"thromboprophylaxis"[Title/Abstract]	6 309
6	"heparin, low molecular weight"[MeSH Terms] OR "Enoxaparin"[MeSH Terms] OR "Nadroparin"[MeSH Terms] OR "low molecular weight heparin"[Title/Abstract] OR "thromboprophylaxis"[Title/Abstract]	23 661
7	"Venous Thrombosis"[MeSH Terms]	59 808
8	"Venous Thromboembolism"[MeSH Terms]	1 554
9	"Pulmonary Embolism"[MeSH Terms]	43 319
10	"venous thromboembolism"[Title/Abstract]	27 823
11	"VTE"[Title/Abstract]	15 186
12	"DVT"[Title/Abstract]	12 877
13	"deep vein thrombosis"[Title/Abstract]	20 692
14	"Venous Thrombosis"[MeSH Terms] OR "Venous Thromboembolism"[MeSH Terms] OR "Pulmonary Embolism"[MeSH Terms] OR "VTE"[Title/Abstract] OR "DVT"[Title/Abstract] OR "deep vein thrombosis"[Title/Abstract]	118 723
15	"postpartum period"[MeSH Terms]	75 263
16	"Postpartum"[Title/Abstract]	76 069
17	"postnatal"[Title/Abstract]	126 102
18	"puerperium"[Title/Abstract]	8 956
19	"postpartum period"[MeSH Terms] OR "Postpartum"[Title/Abstract] OR "postnatal"[Title/Abstract] OR "puerperium"[Title/Abstract]	247 752
20	("heparin, low molecular weight"[MeSH Terms] OR "Enoxaparin"[MeSH Terms] OR "Nadroparin"[MeSH Terms] OR "low molecular weight heparin"[Title/Abstract] OR "thromboprophylaxis"[Title/Abstract]) AND ("Venous Thrombosis"[MeSH Terms] OR "Venous Thromboembolism"[MeSH Terms] OR "Pulmonary Embolism"[MeSH Terms] OR "VTE"[Title/Abstract] OR "DVT"[Title/Abstract] OR "deep vein thrombosis"[Title/Abstract]) AND ("postpartum period"[MeSH Terms] OR "Postpartum"[Title/Abstract] OR "postnatal"[Title/Abstract] OR "puerperium"[Title/Abstract])	363
26	((("heparin, low molecular weight"[MeSH Terms] OR "Enoxaparin"[MeSH Terms] OR "Nadroparin"[MeSH Terms] OR "low molecular weight heparin"[Title/Abstract] OR "thromboprophylaxis"[Title/Abstract]) AND ("Venous Thrombosis"[MeSH Terms] OR "Venous Thromboembolism"[MeSH Terms] OR "Pulmonary Embolism"[MeSH Terms] OR "VTE"[Title/Abstract] OR "DVT"[Title/Abstract] OR "deep vein thrombosis"[Title/Abstract]) AND ("postpartum period"[MeSH Terms] OR "Postpartum"[Title/Abstract] OR "postnatal"[Title/Abstract] OR "puerperium"[Title/Abstract])) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter])	124

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp low molecular weight heparin/	81 168
2	LMWH.ab,kw,ti.	11 685

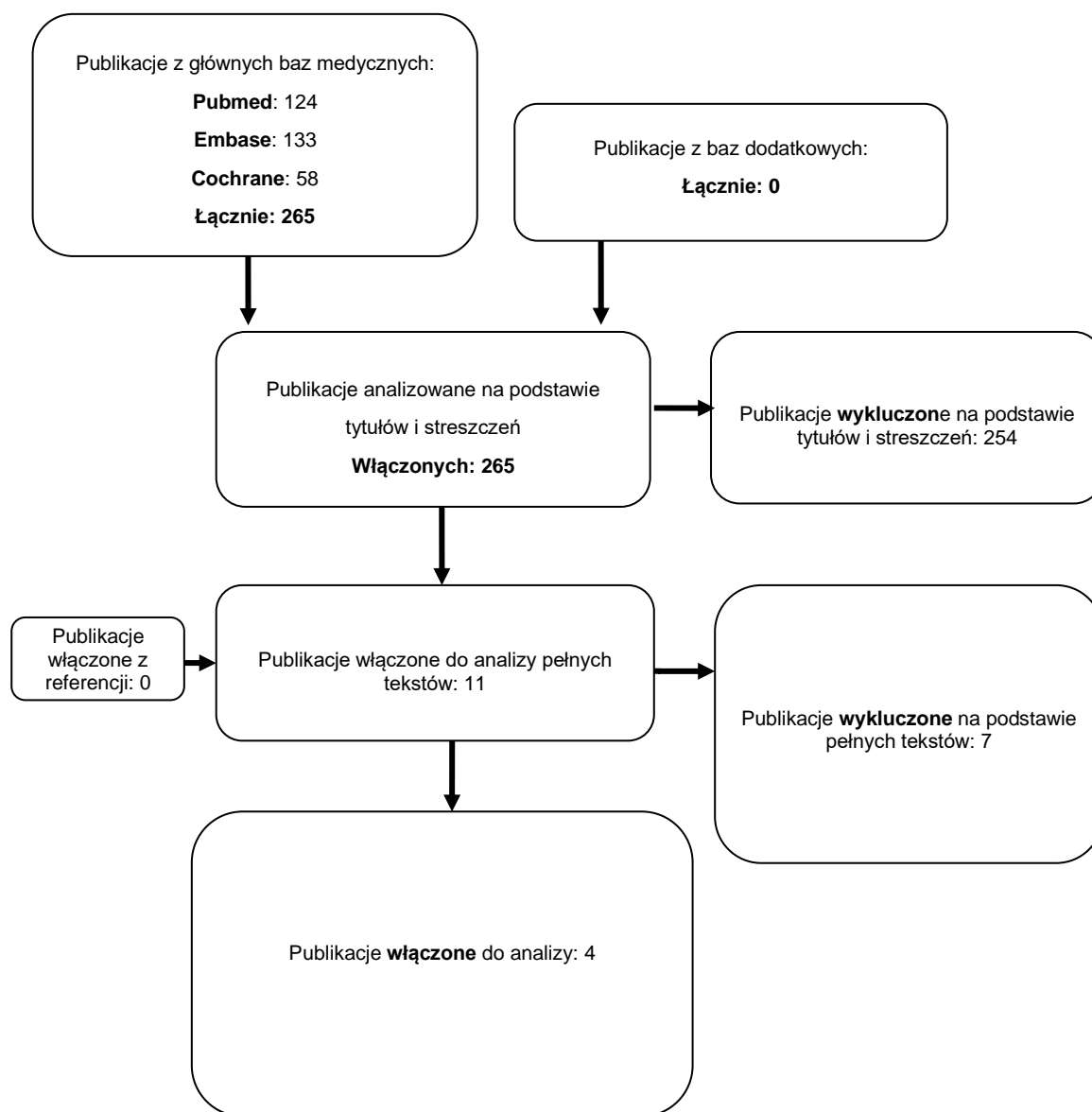
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
3	exp nadroparin/	5 146
4	exp enoxaparin/	32 900
5	exp thrombosis prevention/	17 175
6	thromboprophylaxis.ab,kw,ti.	10 740
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	96 235
8	exp vein thrombosis/	157 535
9	exp venous thromboembolism/	196 433
10	exp lung embolism/	117 251
11	exp deep vein thrombosis/	80 444
12	VTE.ab,kw,ti.	29 861
13	DVT.ab,kw,ti.	25 481
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	271 976
15	Postpartum.ab,kw,ti.	89 552
16	postnatal.ab,kw,ti.	152 111
17	exp puerperium/	80 499
18	15 or 16 or 17	280 139
19	7 and 14 and 18	1 587
20	limit 19 to (meta analysis or "systematic review")	56
21	limit 19 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	166
22	20 or 21	209
23	limit 22 to (embase or medline)	133

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Heparin, Low-Molecular-Weight] explode all trees	2409
#2	MeSH descriptor: [Enoxaparin] explode all trees	886
#3	MeSH descriptor: [Nadroparin] explode all trees	144
#4	(LMWH):ti,ab,kw	1619
#5	(thromboprophylaxis):ti,ab,kw	1316
#6	(thrombosis prevention):ti,ab,kw	6747
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	9541
#8	MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees	3272
#9	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees	1326
#10	(venous thromboembolism):ti,ab,kw	5071
#11	(VTE):ti,ab,kw	2615
#12	("deep vein thrombosis"):ti,ab,kw	5751
#13	(DVT):ti,ab,kw	2729
#14	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	12436
#15	MeSH descriptor: [Postpartum Period] explode all trees	2434
#16	(Postpartum):ti,ab,kw	13140
#17	(postnatal):ti,ab,kw	6281
#18	MeSH descriptor: [Postpartum Period] explode all trees	2434

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	(puerperium):ti,ab,kw	2168
#20	#15 or #16 or #17 or #18 or #19	18503
#21	#7 and #14 and #20	58

### 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań



### 11.3. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 17. Produkty lecznicze zawierające *Enoxaparinum natrium* dostępne w aptece na receptę (A1) oraz znajdujące się w katalogu E. Leki, refundowane we wskazaniu profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo – zatorowych u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.)

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990774920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	274,80	288,54	305,35	210,70	ryczałt	6,40
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990048328	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	52,84	55,48	63,15	42,14	ryczałt	8,00
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990048427	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	104,18	109,39	120,78	84,28	ryczałt	6,40
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990774821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	144,00	151,20	164,87	126,42	ryczałt	8,00
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990775026	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	185,39	194,66	210,05	168,56	ryczałt	6,40
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990891429	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	303,36	318,53	336,21	252,84	ryczałt	8,00
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990891528	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	359,94	377,94	396,90	316,05	ryczałt	6,40
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05906395161096	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	174,95	183,70	200,51	200,51	ryczałt	8,00
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	05906395161010	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	32,83	34,47	42,14	42,14	ryczałt	6,40
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	05906395161034	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	71,84	75,43	86,82	84,28	ryczałt	8,00
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05906395161058	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	105,88	111,17	124,85	124,85	ryczałt	6,40
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05906395161072	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	140,65	147,68	163,07	163,07	ryczałt	8,00
Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.	05906395161126	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	204,12	214,33	232,00	232,00	ryczałt	6,40



Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.	05906395161164	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	255,15	267,91	286,86	286,86	ryczałt	8,00

Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, fiol. – fiolka, GTIN – Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number), ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Classification of Diseases), opak. – opakowanie, PO – poziom odpłatności, UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania.

**Tabela 18. Produkty lecznicze zawierające *nadroparinum calcicum* dostępne w aptece na receptę (A1) oraz znajdujące się w katalogu E. Leki, refundowane we wskazaniu profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.)**

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	0590999007562 1	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowyc h	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	0590999071682 1	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowyc h	71,82	75,41	84,51	56,19	ryczałt	31,52
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	0590999007572 0	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowyc h	107,73	113,12	124,51	84,28	ryczałt	43,43
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	0590999071692 0	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowyc h	138,24	145,15	158,25	112,37	ryczałt	49,08
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	0590999007582 9	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowyc h	170,73	179,27	193,52	140,47	ryczałt	56,61
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	0590999083693 2	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowyc h	197,24	207,10	222,49	168,56	ryczałt	58,20
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	0590999083703 8	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowyc h	265,25	278,51	295,61	224,75	ryczałt	76,55
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	0590999083713 7	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowyc h	322,49	338,61	356,86	280,93	ryczałt	83,04

Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, fiol. – fiolka, GTIN – Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number), ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Classification of Diseases), opak. – opakowanie, PO – poziom odpłatności, UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania.