



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

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

Opracowanie nr: OT.422.1.31.2024
(Aneks do opracowania nr: OT.4221.12.2021)

Data ukończenia: 21 sierpnia 2024 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: art. 5 ust. 2 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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. 2 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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.

Wykaz wybranych skrótów

AF	migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
AMI	ostry zawał mięśnia sercowego (ang. acute myocardial infarction)
APS	zespół antyfosfolipidowy (ang. antiphospholipid syndrome)
ASA	kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid) / American Stroke Association
ASH	American Society of Hematology
ATEs	tętnicze zdarzenia zakrzepowe (ang. arterial thrombotic events)
BSH	British Society for Haematology
CAT	zakrzepica związana z nowotworem (cancer-associated thrombosis)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CRT	zakrzepy związane z cewnikiem (ang. catheter related thrombosis)
DOAC	bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. direct oral anticoagulant inhibitors)
DVT	zakrzepica żył głębokich (ang. deep vein thrombosis)
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EAU	European Association of Urology
ESC	European Society of Cardiology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESVS	European Society for Vascular Surgery
INR	znormalizowany czas protrombinowy (ang. International Normalized Ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IUGR	ograniczenie wzrostu wewnątrzmacicznego (ang. intrauterine growth restriction)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 poz. 686)
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa (od ang. low-molecular-weight heparin)
MM	szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NOAC	doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K (ang. non-vitamin K antagonist oral anticoagulant)
PE	zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism)
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
ROB	ryzyko błędu systematycznego (ang. risk of bias)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
SMFM	Society for Maternal-Fetal Medicine

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. transient ischemic attack)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UFH	heparyna niefrakcjonowana (ang. unfractionated heparin)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
VKA	antagonisty witaminy K (ang. vitamin K antagonists)
VTE	zatorowość żylna (ang. venous thromboembolism)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Przedmiot i historia zlecenia	6
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	14
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
3.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu	15
3.1.2. Opis i wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy	15
3.1.2.1 Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe	15
3.1.2.2 Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe	18
3.2. Podsumowanie	30
4. Źródła	32
5. Załączniki	34
a. Wykaz leków zawierających enoksaparynę sodową i nadroparynę wapniową finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	34
b. Strategia wyszukiwania publikacji	35

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.12.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 134/2021¹ w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania: profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- zespół antyfosfolipidowy: diagnostyka;
- niedobór białka C lub niedobór białka S: diagnostyka;
- zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia: profilaktyka i leczenie;
- choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL: profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową;
- ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL;
- schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające z uwagi na:
 - a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA,
 - b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR,
 - c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR,
 - d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.a. do niniejszego aneksu.

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

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

dla substancji czynnej enoksaparyna sodowa i nadroparyna wapniowa. Zgodnie z pismem z dnia 5 lutego 2024 (znak: PLR2.4506.13.2023.2.JW) Ministerstwo Zdrowia wskazało, iż nie zachodzi konieczność wydania ponownej opinii Rady Przejrzystości dla substancji czynnej: dalteparyna sodowa.

¹https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_44_258_27092021_o_134_dalteparinum_natricum_enoxaparinum_natricum_nadr_oparinum_calcicum_off_label_cykl.pdf [dostęp: 01.08.2024 r.]

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 12.08.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie Agencji nr OT. 4221.12.2021.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono ogółem 12 dokumentów.

Podsumowując odnalezione wytyczne można wskazać, iż heparyny drobnocząsteczkowe są zalecane w ocenianych wskazaniach. Najwięcej zaleceń odszukano dla wskazań: „Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 r.ż. – profilaktyka i leczenie” oraz „Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe”.

Nie odnaleziono wytycznych dot. diagnostyki niedobór białka C lub niedobór białka S i diagnostyki zespołu antyfosfolipidowego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe Zespół antyfosfolipidowy – diagnostyka	
AHA/ASA 2021a (USA)	<p>Okolooperacyjna ocena neurologiczna i leczenie w celu zmniejszenia ryzyka ostrego udaru u pacjentów poddawanych zabiegom niekardiologicznym i nieneurologicznym.</p> <p>Stratyfikacja ryzyka w przypadku zatorów okolooperacyjnych (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa):</p> <p>Wysokie ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedawno przebyta (w ciągu 3 miesięcy) żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; • Ciężka trombofilia (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny); <u>przeciwiiała antyfosfolipidowe</u>; liczne nieprawidłowości. <p>Zalecane strategie postępowania w zakresie okolooperacyjnego leczenia przeciwzakrzepowego (dot. powyżej wskazanych pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zabieg obarczony dużym ryzykiem krwawienia: Leczenie warfaryną - Ostatnią dawkę podać 6 dni przed operacją, należy zastosować terapię pomostową za pomocą LMWH lub UFH, wznowić 24 godziny po operacji; • Zabieg o niskim ryzyku krwawienia: Leczenie warfaryną – należy podać ostatnią dawkę 6 dni przed operacją oraz zastosować terapię pomostową za pomocą LMWH lub UFH, wznowić 24 godziny po operacji. <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
AHA/ASA 2021b (USA)	<p>Wytyczne dotyczące zapobiegania udarom u pacjentów z udarem mózgu i przemijającym atakiem niedokrwiennym (ang. Transient Ischemic Attack, TIA).</p> <p>Zalecenia dotyczące zespołu antyfosfolipidowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu lub TIA spełniających kryteria zespołu antyfosfolipidowego uzasadnione jest leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu udaru mózgu lub TIA. [siła rekomendacji: 2a (umiarkowana); poziom dowodów: C-LD (ograniczone dane)]. <p><i>Siła zaleceń: 1 – silnie zalecane, 2a – średnie zalecenie, 2b – słabe zalecenie, 3 – działanie szkodliwe (silne zalecenie).</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: A – dowody wysokiej jakości (więcej niż jedno RCT lub badanie kontrolowane poparte badaniami rejestrowymi wysokiej jakości), metaanalizy badań wysokiej jakości; B-R – dowody średniej jakości, z co najmniej jednego kontrolowanego, randomizowanego badania lub metaanalizy takich</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>badani; B-RN – dowody średniej jakości: z co najmniej jednego, dobrze zaplanowanego i dobrze przeprowadzonego badania nierandomizowanego, obserwacyjnego lub rejestrowego oraz metaanalizy takich badań; C-LD – randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub rejestrowe z ograniczeniami dotyczącymi ich planowania lub przeprowadzenia, metaanalizy takich badań lub badania fizjologiczne/badania mechanizmów u ludzi; C-EO – zgodna opinia ekspertów oparta na doświadczeniu klinicznym.</p> <p>Źródło finansowania: AHA/ASA sponsorują rozwój i publikację wytycznych praktyki klinicznej bez wsparcia komercyjnego.</p>
<p>ESMO 2023 (Europa)</p>	<p>Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa u pacjentów onkologicznych: Wytyczne praktyki klinicznej ESMO. Leczenie zakrzepicy związanej z nowotworem (cancer-associated thrombosis, CAT):</p> <p>LMWH oferuje możliwość częstych zmian dawkowania i może być preferowanym podejściem u pacjentów z aktywnymi nieprawidłowościami błony śluzowej, takimi jak wrzody żołądka i dwunastnicy, zaburzenia czynności wątroby, ciężka trombocytopenia, <u>potrójnie dodatni zespół antyfosfolipidowy</u>, wymioty i nudności. LMWH są praktycznie pozbawione interakcji lekowych i mogą być preferowane u pacjentów z CAT, u których jednocześnie stosowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i glikoproteiny P może wpływać na farmakokinetykę bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa.</p> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p> <p>Źródło finansowania: nie otrzymano żadnego zewnętrznego finansowania na przygotowanie wytycznych. Koszty zostały pokryte przez ESMO ze środków centralnych.</p>
<p>ESVS 2021 (Europa)</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zakrzepicy żyłnej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zakrzepicą żył głębokich i trombofilią wysokiego ryzyka (np. z <u>zespołem antyfosfolipidowym</u>, homozygotyczną mutacją czynnika V Leiden lub niedoborami białka C lub S bądź antytrombiny) zaleca się pełną dawkę przedłużonego leczenia przeciwzakrzepowego z okresową ponowną oceną [I C]; • U pacjentów z zakrzepicą żył głębokich i potrójnie dodatnim zespołem antyfosfolipidowym i lub u których w wywiadzie stwierdzono zakrzepicę tętniczą lub małych naczyń, nie należy stosować bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych [III B]; • U pacjentów z zakrzepicą żył głębokich i potrójnie dodatnim zespołem antyfosfolipidowym należy rozważyć leczenie antagonistą witaminy K w dawce dostosowanej do utrzymania docelowego INR wynoszącego od 2-3. [IIa B]. <p><i>Siła zaleceń: I – dowody i/lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna i skuteczna; II - sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury; IIa – ciężar dowodów/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością; IIb – przydatność/skuteczność nie jest dobrze potwierdzona dowodami/opinią; III – dowody lub powszechna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: A – dowody pochodzące z więcej niż jedno RCT lub metaanaliz; B – dowody z co najmniej jednego RCT lub badań nierandomizowanych; C – konsensus opinii ekspertów i/lub badania na małą skalę, badania retrospektywne i rejestry.</i></p> <p>Źródło finansowania: nie podano.</p>
Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 r.ż. – profilaktyka i leczenie	
<p>EAU 2024 (Europa)</p>	<p>Wytyczne EAU dotyczące urologii dziecięcej.</p> <p>Profilaktyka przeciwzakrzepowa, leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej za pomocą LMWH u dzieci, szczególnie u nastolatków, z dodatkowymi czynnikami ryzyka [silna rekomendacja]. <p>Stosowanie leków przeciwzakrzepowych w celu zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej jest bardzo ograniczone u dzieci. Żaden z preparatów nie jest dopuszczony do stosowania w grupie wiekowej dzieci. Heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) stały się podstawowymi lekami przeciwzakrzepowymi w populacji pediatrycznej, zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu, ze względu na bardziej przewidywalną farmakokinetykę w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną. Heparyny drobnocząsteczkowe pozwalają na monitorowanie o mniejszej częstotliwości i mają mniejszą częstość występowania poważnych działań niepożądanych. W porównaniu z pacjentami dorosłymi, dzieci wymagają wyższych dawek LMWH, które zmniejszają się wraz z wiekiem z powodu zmniejszonej produkcji trombiny i wysokiego klirensu nerkowego. Najczęściej stosowanymi lekami są enoksaparyna i dalteparyna, a częstość poważnych krwawień w przypadku profilaktycznego stosowania LMWH jest niska.</p> <p>U dzieci powyżej trzynastego roku życia z wieloma czynnikami ryzyka zakrzepicy należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową z zastosowaniem LMWH, zwłaszcza gdy przewiduje się unieruchomienie na okres dłuższy niż 48 godzin.</p> <p><i>Siła rekomendacji: rekomendacje są oznaczone jako "silna", oraz „słaba”. Siła każdego zalecenia jest określana przez równowagę między pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami alternatywnych strategii leczenia, jakoś dowodów (w tym pewność szacunków) oraz charakter i zmienność wartości i preferencji pacjenta.</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: 1a - dowody uzyskane z metaanalizy badań randomizowanych; 1b - dowody uzyskane z co najmniej jednego badania randomizowanego; 2a - dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania kontrolowanego bez randomizacji; 2b - dowody uzyskane z co najmniej jednego innego typu dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego; 3 - dowody uzyskane z dobrze</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, badania korelacyjne i serie przypadków; 4 - dowody uzyskane z raportów komisji eksperckich lub ich opinii lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów.</p> <p>Źródło finansowania: nie zaangażowano żadnych zewnętrznych źródeł finansowania i wsparcia.</p>
<p>Krasiński 2021 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów onkologicznych leczonych operacyjnie, w tym u pacjentów poniżej 18 roku życia.</p> <p>Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dzieci w przebiegu chorób nowotworowych – zalecenia ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki przeciwzakrzepowe są zalecane w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i powinny być stosowane zgodnie z zaleceniami producenta i dokumentacją rejestracyjną [1C]; • Heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) lub heparyny niefrakcjonowane (UFH) są rutynowo zalecane do stosowania u dzieci chorych na raka i z ostrą VTE [1A]; • W wybranej grupie dzieci z CAT (w wieku 0–18 lat) z niskim ryzykiem krwawienia lub trombocytopenii i przy braku interakcji lekowych zaleca się rozważenie rywaroksabanu lub dabigatranu [1B]; • W przypadku występowania czynników ryzyka powikłań krwotocznych, w tym niedawnego dużego krwawienia, nieprawidłowej czynności nerek, objawów żołądkowo-jelitowych utrudniających wchłanianie leków doustnych, umiejscowienia guza w układzie moczowo-płciowym lub nowotworu narządów rodnych, trombocytopenii (<100 000/μl) lub dużego prawdopodobieństwa jej wystąpienia oraz niekontrolowanej koagulopatii, zaleca się leczenie VTE u dzieci chorych na nowotwory za pomocą LMWH lub UFH, chyba że istnieją przeciwwskazania do farmakoterapii lub duże ryzyko powikłań krwotocznych [1B]; • Ze względu na zwiększone ryzyko poważnego krwawienia w raku przewodu pokarmowego i potencjalnie w raku układu moczowo-płciowego, w leczeniu VTE u pacjentów onkologicznych w wieku dziecięcym zaleca się stosowanie LMWH zamiast DOAC. DOAC należy stosować ostrożnie u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia śluzówkowego [1A]; • LMWH są lekami pierwszego wyboru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i należy je stosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [1A]. • W przypadku jednoczesnego stosowania leków będących silnymi inhibitorami lub induktorami glikoproteiny P lub CYP3A4 zaleca się stosowanie LMWH [1A]; • Sugeruje się, aby decyzję dotyczącą leczenia izolowanej zatorowości płucnej subsegmentalnej lub zakrzepicy żył trzewnych u dzieci chorych na raka podejmować indywidualnie, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści i powikłania [2C]; • LMWH lub DOAC należy stosować przez co najmniej 6 miesięcy [1A]; • W przypadku długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego preferowane jest stosowanie LMWH lub wybranych DOAC przez co najmniej 6 miesięcy zamiast VKA [2C]. <p>Profilaktyka zakrzepicy żyłnej związanej z nowotworem u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się stosowanie LMWH u dzieci chorych na raka, u których planuje się operację i u których uzasadniona jest profilaktyka [1B]. <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów naukowych: 1A — silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości według EBM; 1B — silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości według EBM; 1C — silna rekomendacja, dowody naukowe niskiej lub bardzo niskiej jakości; 2A — słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości według EBM (dalsze badania prawdopodobnie nie będą miały znaczącego wpływu na zmiany w sugerowanej metodzie leczenia); 2B — słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości według EBM (dalsze badania mogą mieć znaczący wpływ na zmiany w sugerowanej metodzie leczenia); 2C — słaba rekomendacja, dowody naukowe niskiej lub bardzo niskiej jakości (dalsze badania prawdopodobnie będą miały znaczący wpływ na zmiany w sugerowanej metodzie leczenia); GPS (oświadczenie o dobrych praktykach) — w przypadku braku istniejących rekomendacji Grupa Robocza poszukiwała informacji na temat dobrych praktyk, co implikuje potencjalne korzyści z ich stosowania.</i></p> <p>Źródło finansowania: nie podano.</p>
Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe	
<p>ASH 2021 (USA)</p>	<p>Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego z 2021 r. dotyczące postępowania w przypadku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: profilaktyka i leczenie u pacjentów z chorobą nowotworową.</p> <p>Podstawowa profilaktyka dla pacjentów onkologicznych hospitalizowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów hospitalizowanych z powodu nowotworu bez żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej panel wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH) sugeruje stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej zamiast jej braku (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • W przypadku hospitalizowanych pacjentów onkologicznych bez VTE, u których stosuje się farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową, zespół ds. wytycznych ASH sugeruje stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) zamiast heparyny niefrakcjonowanej (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Profilaktyka pierwotna u pacjentów onkologicznych ambulatoryjnych otrzymujących leczenie systemowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów ambulatoryjnych z chorobą nowotworową o niskim ryzyku wystąpienia zakrzepicy, otrzymujących leczenie ogólnoustrojowe, nie zaleca się stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej zamiast stosowania profilaktyki podawanej parenteralnie (zalecenie silne, umiarkowana pewność dowodów); W przypadku pacjentów ambulatoryjnych z nowotworem o średnim ryzyku zakrzepicy, otrzymujących leczenie ogólnoustrojowe, zespół wytycznych ASH sugeruje niezastosowanie profilaktyki zamiast profilaktyki podawanej parenteralnie (zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność dowodów); W przypadku pacjentów ambulatoryjnych z chorobą nowotworową o wysokim ryzyku zakrzepicy, otrzymujących leczenie ogólnoustrojowe, zespół wytycznych ASH sugeruje pozajelitową profilaktykę przeciwzakrzepową (LMWH) zamiast braku profilaktyki przeciwzakrzepowej (zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność dowodów); W przypadku pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących leczenie na bazie lenalidomidu, talidomidu lub pomalidomidu zespół ds. wytycznych ASH sugeruje stosowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA) lub stałej małej dawki VKA lub LMWH (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów). <p><i>Siła zaleceń: na podstawie metodologii GRADE, rekomendacje są oznaczone jako "silna" (tj. lekarze powinni zastosować zalecenie w większości przypadków), oraz „warunkowa” (tj. lekarze powinni dostosować działanie indywidualnie dla każdego pacjenta).</i></p> <p><i>Źródło finansowania: ASH.</i></p>
<p>BSH 2024 (UK)</p>	<p>Zakrzepica żylna związana z rakiem u dorosłych (wydanie drugie): wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z aktywną chorobą nowotworową, przyjmowani do szpitala z powodu ostrej choroby, powinni otrzymywać farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) przez cały okres pobytu w szpitalu, o ile brak jest przeciwwskazań (1A). <p><i>Siła rekomendacji: 1 – silna rekomendacja, autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości; 2 – słaba rekomendacja, choć dane przemawiają za stosowaniem interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: A – wysoki, autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego; B – umiarkowany, autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu; C – niski, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: BSH.</i></p>
<p>ESMO 2023 (Europa)</p>	<p>Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa u pacjentów onkologicznych: Wytyczne praktyki klinicznej ESMO: Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów onkologicznych niepoddawanych zabiegowi chirurgicznemu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Szacunkowe ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej >8%–10% po 6 miesiącach sugeruje się jako próg, przy którym należy omówić pierwotną profilaktykę przeciwzakrzepową [II, C]; W przypadku pacjentów z rakiem trzustki leczonych ambulatoryjnie, otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe pierwszego rzutu, można rozważyć podawanie LMWH w wyższej dawce (150 IU/kg dalteparyny lub 1 mg/kg enoksaparyny) przez maksymalnie 3 miesiące [II, C]; U pacjentów onkologicznych leczonych ambulatoryjnie, rozpoczynających systemowe leczenie przeciwnowotworowe i obciążonych dużym ryzykiem zakrzepicy, można rozważyć stosowanie apiksabanu, rywaroksabanu lub LMWH w ramach pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej przez okres maksymalnie 6 miesięcy [I, B]; U pacjentów onkologicznych hospitalizowanych i zmuszonych do pozostania w łóżku z powodu ostrych powikłań medycznych zaleca się profilaktykę za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH), heparyny niefrakcjonowanej (UFH) [I, B] lub fondaparynuksu [II, B]; W przypadku obaw dotyczących bezpieczeństwa DOAC i gdy u pacjenta występuje klinicznie istotne ryzyko wystąpienia VTE, można podać LMWH w dawce stosowanej w konwencjonalnej pierwotnej profilaktyce zakrzepicy [II, C]. <p>Pacjenci ze szpiczakiem mnogim (MM):</p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych na MM leczonych ambulatoryjnie, otrzymujących leczenie imidowe leki immunomodulujące w połączeniu z małą dawką deksametazonu i bez dodatkowych czynników ryzyka, zaleca się stosowanie aspiryny (100 mg/dobę) [III, B]; U chorych z MM leczonych ambulatoryjnie zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia VTE zaleca się farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową z zastosowaniem LMWH przez okres 3–6 miesięcy [II, B]; Przedłużenie profilaktyki przeciwzakrzepowej należy rozważyć indywidualnie w każdym przypadku [IV, B];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Apiksaban 2,5 mg dwa razy na dobę lub rywaroksaban 10 mg raz na dobę to potencjalne opcje u pacjentów z CrCl >30 ml/min, u których występują przeciwwskazania lub nietolerancja LMWH [IV, C]. <p>Profilaktyka farmakologiczna zakrzepów związanych z cewnikiem (CRT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu objawowej CRT u pacjentów onkologicznych zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe trwające co najmniej 3 miesiące [III, A]; • Sugeruje się stosowanie LMWH, chociaż w przypadku braku bezpośrednich porównań między lekami przeciwzakrzepowymi w tym przypadku alternatywnymi opcjami mogą być VKA lub DOAC [IV, C]; • Zaleca się usunięcie cewnika, jeśli nie jest potrzebny lub jest zakażony, leczenie przeciwzakrzepowe jest przeciwwskazane lub doszło do pogorszenia stanu klinicznego z powodu rozprzestrzeniania się zakrzepu pomimo leczenia [III, B]; • U pacjentów z CRT, którzy ukończyli 3 miesiące leczenia przeciwzakrzepowego, zaleca się przedłużone leczenie przeciwzakrzepowe do momentu usunięcia cewnika, jeśli ryzyko krwawienia u pacjenta jest niskie [IV, C]. <p><i>Poziom dowodów naukowych: I - wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności; II - wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności; III - prospektywne badania kohortowe IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A - silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną, silna rekomendacja. B - silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane. C - niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.), terapia opcjonalna. D - umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs, ogólnie nie zalecane. E - silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs, nie rekomendowane w żadnej grupie.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie otrzymano żadnego zewnętrznego finansowania na przygotowanie wytycznych. Koszty zostały pokryte przez ESMO ze środków centralnych.</i></p>
<p>ESC 2022 (Europa)</p>	<p>Wytyczne ESC 2022 dotyczące kardioonkologii</p> <p><u>Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia szpiczaka plazmocytoowego</u></p> <p>Profilaktyka VTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym z czynnikami ryzyka VTEe (z wyłączeniem wcześniejszej VTE) zaleca się profilaktyczne dawki LMWH, co najmniej w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia [I, A]; • U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym bez czynników ryzyka lub z jednym czynnikiem ryzyka VTEe (z wyłączeniem wcześniejszej VTE) należy rozważyć kwas acetylosalicylowy jako alternatywny w stosunku do LMWH, co najmniej w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia [IIa, B]; • U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym z czynnikami ryzyka VTEe (z wyłączeniem wcześniejszej VTE) można rozważać małe dawki apiksabanu lub rywaroksabanu jako alternatywne w stosunku do LMWH lub kwasu acetylosalicylowego, co najmniej w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia [IIb, C]. <p><u>Usystematyzowane podejście do leczenia przeciwkrzepliwego z powodu migotania przedsionków (AF) u pacjentów z chorobą nowotworową:</u></p> <p>LMWH (klasa IIa): stany przemawiające za stosowaniem LMWH: niezoperowany nowotwór w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym, choroby współistniejące lub toksyczność w przewodzie pokarmowym, ciężka dysfunkcja nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min); poważne interakcje lekowe NOAC, liczba płytek <50 000/μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć LMWH u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową i AF, którzy nie są odpowiednimi kandydatami do stosowania NOACf [IIa, C]. <p><u>Zalecenia dotyczące profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia onkologicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyczne podawanie LMWH w celu pierwotnej prewencji VTE jest wskazane u hospitalizowanych pacjentów z chorobą nowotworową, a także w przypadku długotrwałego unieruchomienia lub ograniczonej mobilności, jeżeli nie ma krwawienia ani innych przeciwwskazań [I, B]; • U ambulatoryjnych pacjentów z chorobą nowotworową z grupy dużego ryzyka zakrzepicy, u których stosuje się systemowe leczenie, można rozważyć pierwotną profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą NOAC (apiksaban lub rywaroksaban) albo LMWH, jeżeli nie ma istotnych przeciwwskazań [IIb, B]. <p><i>Poziom dowodów naukowych: I - dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne (jest zalecane lub jest wskazane); II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne; IIIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu (należy rozważyć); IIIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(można rozważyć); III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się).</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz; B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji; C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Grupa Robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.</p>
Terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczęciu zastawki i z wadą zastawkową	
<p>SMFM 2022 (USA)</p>	<p>Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentek w ciąży z chorobą serca.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się kontynuowanie leczenia warfaryną w pierwszym trymestrze ciąży po dokładnym poinstruowaniu pacjentki, u której dawka warfaryny wynosi 5 mg na dobę w celu utrzymania terapeutycznego wskaźnika INR, biorąc pod uwagę ryzyko embriopatii warfarynowej, ale zmniejszone ryzyko zakrzepicy zastawki (GRADE 2B); • Sugeruje się stosowanie LMWH w dostosowanej dawce jako alternatywnego leku przeciwzakrzepowego w pierwszym trymestrze ciąży u kobiet w ciąży z mechanicznymi zastawkami serca otrzymujących warfarynę w dawce >5 mg/dobę lub u kobiet, które odmawiają stosowania warfaryny, pod warunkiem monitorowania aktywności anty-Xa co 1 do 2 tygodni (GRADE 2B); • Zaleca się miaroczkowanie dawkowania LMWH na podstawie zarówno minimalnego (>0,6 U/ml), jak i maksymalnego (0,8–1,2 U/ml w przypadku zastawek aortalnych i 1–1,2 U/ml w przypadku zastawek mitralnych) aktywności anty-Xa, z częstszymi ocenami anty-Xa w przypadku modyfikacji dawkowania (GRADE 1C); • Odradza się stosowanie podskórnej UFH, bezpośrednich inhibitorów trombiny lub bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych anty-Xa w celu uzyskania terapeutycznego działania przeciwzakrzepowego u kobiet w ciąży z mechaniczną zastawką serca (GRADE 1C); • W przypadku pacjentek, u których w pierwszym trymestrze ciąży odmówiono przyjmowania warfaryny, a monitorowanie poziomu anty-Xa jest niemożliwe, zaleca się ciągłe dożylnie (IV) wlewy UFH w pierwszym trymestrze ciąży w celu utrzymania odpowiedniego działania przeciwzakrzepowego (GRADE 1C); • Zaleca się stosowanie warfaryny w leczeniu przeciwzakrzepowym od 12. do 36. tygodnia ciąży, szczególnie u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy, przy czym docelowy INR wynosi 2,5 w przypadku pacjentek z mechanicznymi zastawkami aortalnymi i 3,0 w przypadku pacjentek z mechanicznymi zastawkami mitralnymi (GRADE 2A); • Kobietom w ciąży, które po konsultacji z lekarzem odmówią przyjmowania warfaryny w drugim i trzecim trymestrze ciąży, sugeruje się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (np. enoksaparyny) w dostosowanej dawce jako alternatywnego leku przeciwzakrzepowego, pod warunkiem monitorowania aktywności anty-Xa co 1 do 2 tygodni (GRADE 2B); • W przypadku kobiet w ciąży z mechaniczną zastawką serca leczonych przeciwzakrzepowo warfaryną w drugim i trzecim trymestrze ciąży, zaleca się przejście na dostosowane dawki LMWH w 35. do 36. tygodniu ciąży (z planowanym porodem w 37.–38. tygodniu ciąży), pod warunkiem cotygodniowego monitorowania poziomu anty-Xa przy użyciu zarówno stężenia minimalnego (>0,6 U/ml), jak i szczytowego (0,8–1,2 U/ml w przypadku zastawek aortalnych i 1,0–1,2 U/ml w przypadku zastawek mitralnych), a następnie przejście tych pacjentek na leczenie przeciwzakrzepowe pomostowe UFH podawane dożylnie w warunkach szpitalnych na 36-48 godzin przed planowanym porodem (GRADE 1C); • W przypadku kobiet w ciąży z mechaniczną zastawką serca, u których w drugim i trzecim trymestrze ciąży stosowano leki przeciwzakrzepowe w postaci heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) w dostosowanej dawce, zaleca się przejście na dożylną UFH w warunkach szpitalnych na 36 do 48 godzin przed planowanym porodem (GRADE 1C). <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i> I – silna rekomendacja, korzyści przewyższają ryzyko oraz obciążenia i odwrotnie.; II – słaba rekomendacja, korzyści ściśle równoważą ryzyko i obciążenia, szacunki korzyści ryzyka i obciążeń obarczone są pewną niepewnością; Najlepsza praktyka - zalecenie, w przypadku którego (1) istnieje ogromna ilość dowodów pośrednich uzasadniających silne zalecenie (zebrane i staranne podsumowanie dowodów bezpośrednich byłoby trudne, a wykorzystanie czasu i zasobów nieefektywne) lub (2) zalecenie przeciwne byłoby nieetyczne.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> A – dowody wysokiej jakości, spójne dowody z dobrze wykonanych RCT lub nieodparte dowody innej formy, dalsze badania raczej nie zmieniają zaufania do szacunków korzyści i ryzyka; B - dowody o umiarkowanej jakości, dowody z badań RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub niedokładne) lub bardzo silne dowody innego projektu badawczego, dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) prawdopodobnie wpłyną na pewność co do oszacowania korzyści i ryzyka i mogą zmienić oszacowanie; C - dowody niskiej jakości, dowody z badań obserwacyjnych, niesystematycznego doświadczenia klinicznego lub RCT z poważnymi wadami, wszelkie szacunki efektu są niepewne.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> SMFM nie zabiegało o żaden komercyjny udział w tworzeniu treści niniejszej publikacji ani nie wyraziło na to zgody.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL	
ESC 2023 (Europa)	<p>Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwplatekowego i przeciwkrzepliwego w ostrym zespole wieńcowym Leczenie przeciwkrzepliwie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć enoksaparynę w postaci dożyłnej w czasie PCI u pacjentów leczonych wstępnie enoksaparyną podawaną podskórnie [IIa, B] <p>Pacjenci z NSTEMI-ACS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z NSTEMI-ACS, u których przewiduje się wczesną koronarografię (tj. w ciągu 24 godz.), należy rozważyć enoksaparynę jako alternatywę dla UFH [IIa B] <p>Schemat dawkowania leków przeciwplatekowych i przeciwkrzepliwych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Enoksaparyna:</p> <p>Leczenie wstępne: w leczeniu OZW 1mg/kg mc. b.i.d. podskórnie przez minimum 2 dni i kontynuacja do uzyskania stabilizacji klinicznej. U pacjentów z CrCl <30 ml na min (wg wzoru Cockrofta-Gaulta) dawkowanie enoksaparyna należy zredukować do 1 mg na kg mc. raz dziennie.</p> <p>Podczas PCI: u pacjentów poddawanych PCI, jeśli ostatnia dawka enoksaparyny została podana mniej niż 8 godz. przed inflacją balonu, nie ma konieczności zastosowania dodatkowej dawki. Jeśli ostatnie podanie s.c. nastąpiło więcej niż 8 godz. przed inflacją balonu, należy zastosować dawkę enoksaparyny sodowej 0,3 mg/kg mc. w postaci i.v.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: I - dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne (jest zalecane lub jest wskazane); II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne; IIIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu (należy rozważyć); IIIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (można rozważyć); IIIc - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się).</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz; B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji; C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Grupa Robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.</i></p>
Schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające	
ESC/EACTS 2021 (Europa)	<p>Wytyczne ESC/EACTS 2021 dotyczące leczenia wad zastawkowych serca.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie pomostowe w okresie przerwania doustnego leczenia przeciwkrzepliwego, kiedy taka przerwa jest wymagana, zaleca się u pacjentów z jednym z następujących wskazań: <ul style="list-style-type: none"> ○ mechaniczna proteza zastawki serca, ○ AF z istotną stenozą mitralną, ○ AF z wynikiem w skali CHA2DS2-VASc ≥3 pkt. u kobiet lub 2 pkt. u mężczyzn, ○ ostry incydent zakrzepowy w poprzedzających 4 tygodniach, ○ duże ryzyko ostrego incyduentu zakrzepowo-zatorowego (skrzeplina w koniuszku lewej komory (LV), niedobór antytrombiny oraz niedobór białka C i/lub białka S) [I, C]; • Jako leczenie pomostowe zaleca się stosowanie terapeutycznych dawek UFH dożylnie lub LMWH podskórnie [I, B]. <p><i>Poziom dowodów naukowych: I - dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne (zaleca się lub jest wskazane); II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne; IIIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu (należy rozważyć); IIIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (można rozważyć); IIIc - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się).</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz; B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji; C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Grupa robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC i EACTS, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.</i></p>

AHA - American Heart Association; **ASA** - American Stroke Association; **ASH** - American Society of Hematology; **BSH** - British Society for Haematology; **EACTS** - European Association for Cardio-Thoracic Surgery; **EAU** - European Association of Urology; **ESC** - European Society of Cardiology; **ESMO** - European Society for Medical Oncology; **ESVS** - European Society for Vascular Surgery; **SMFM** - Society for Maternal-Fetal Medicine.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających enoksaparynę sodową, nadroparynę wapniową w wybranych wskazaniach, innych niż określone w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.07.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.07.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4221.12.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: osoby z następującymi wskazaniami:

- zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania: profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- zespół antyfosfolipidowy: diagnostyka;
- niedobór białka C lub niedobór białka S: diagnostyka;
- zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia: profilaktyka i leczenie;
- choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL: profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczęciu zastawki i z wadą zastawkową;
- ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL;
- schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające z uwagi na:
 - a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA,
 - b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR,
 - c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR,
 - d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

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

Komparator: nie ograniczono.

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

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

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

W celu odnalezienia dowodów wysokiej referencyjności w ramach strategii wyszukiwania zastosowano filtry maksymalizujące czułość i precyzję wyszukiwania badań RCT oraz przeglądów systematycznych w bazie MEDLINE oraz w bazie Embase.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku 5.b. do niniejszego opracowania.

W wyniku wyszukiwania we wszystkich bazach danych odnaleziono **1 229** publikacji, z czego po usunięciu duplikatów otrzymano **992** publikacji analizowanych następnie na podstawie tytułu i streszczenia i/lub pełnego tekstu.

W związku z dużą liczbą dowodów naukowych przyjęto, aby do oceny poszczególnych wskazań w pierwszej kolejności włączyć dowody naukowe o najwyższym dostępnym poziomie referencyjności,

następnie najnowszą dostępną publikację. W wyniku aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą. Wytypowane badania, w podziale na analizowane wskazania, przedstawiono w rozdziałach 3.1.2 oraz 3.1.3.

3.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych badań (opublikowanych od kwietnia 2021 r.) spełniających kryteria włączenia.

3.1.2. Opis i wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy

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

- zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe.

Dla pozostałych wskazań, tj.:

- zespół antyfosfolipidowy – diagnostyka;
- niedobór białka C lub niedobór białka S – diagnostyka;
- zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka i leczenie;
- terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową;
- ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL;
- schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające z uwagi na:
 - a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA,
 - b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR,
 - c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR,
 - d) nawroty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA,

nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dla poszczególnych wskazań.

3.1.2.1 Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

Poniżej przedstawiono założenia oraz wyniki przeglądu systematycznego Guerby 2021 włączonego do raportu. W publikacji zaprezentowano wyniki metaanalizy, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo heparyny u kobiet w ciąży z rozpoznanym zespołem antyfosfolipidowym.

Tabela 2. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do oceny [Guerby 2021]

Badanie	Metodologia przeglądu
Guerby 2021	<p><u>Cel przeglądu</u> Ocena wpływu stosowania heparyny, w tym heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) i heparyny niefrakcjonowanej (UFH) w dowolnej dawce, w połączeniu z aspiryną lub bez niej, w porównaniu z dowolną grupą porównawczą u kobiet w ciąży z zespołem antyfosfolipidowym (APS) na współczynnik żywych urodzeń.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (RCT); – badania, w których wszystkie ciężarne miały klinicznie stwierdzony zespół antyfosfolipidowy; – grupa eksperymentalna leczona z zastosowaniem heparyny (w tym UFH lub LMWH) w skojarzeniu z aspiryną lub nie oraz dowolna grupa kontrolna bez heparyny;

	<ul style="list-style-type: none"> - wynik w postaci współczynnika urodzeń żywych; - nie stosowano żadnych ograniczeń językowych ani dot. dat publikacji. Badania opublikowane jako abstrakty zostały uwzględnione, jeśli dostępne były wystarczające dane do ustalenia kwalifikowalności do badania. W razie potrzeby kontaktowano się z autorami abstraktów w celu uzyskania dalszych informacji. <p><u>Źródła danych</u> Wyszukiwano randomizowane badania kontrolowane z baz CENTRAL, EMBASE, MEDLINE i Web of Science (od początku do 5 listopada 2019 r.) oraz odpowiednie listy odniesień do artykułów.</p> <p><u>Synteza danych</u> Określono statystyczną heterogeniczność danych przy użyciu testu I², interpretowanego jako niski od 0 do 40%, umiarkowanego od 30 do 60%, istotnego od 50 do 90% i znacznego od 75 do 100%. W metaanalizie przedstawiono wyniki ryzyka względnego (RR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI). Wartość p <0,05 była uważana za istotną.</p>
--	--

Wyniki przeglądu Guerby 2021

Do analizy włączono 13 badań RCT (n=1 916 pacjentek) przeprowadzonych w latach 1992-2017 w 6 krajach europejskich, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Chinach, Iraku i Indiach. Średni wiek pacjentek włączonych do poszczególnych badań klinicznych wynosił od 24 do 34 lat. Heparyna była stosowana z aspiryną w większości badań. Grupa porównawcza obejmowała aspirynę (w skojarzeniu lub samodzielnie) w 11 badaniach i dożylną immunoglobulinę (IVIg) w dwóch badaniach. We wszystkich włączonych badaniach określono współczynnik żywych urodzeń.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego w skali ROB przedstawiono w tabeli poniżej. Osiem badań sklasyfikowano jako obciążone wysokim ryzykiem błędu, cztery jako obciążone niskim ryzykiem, a jedno jako niejasne.

Tabela 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania włączonego do przeglądu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane Risk of Bias [Guerby 2021]

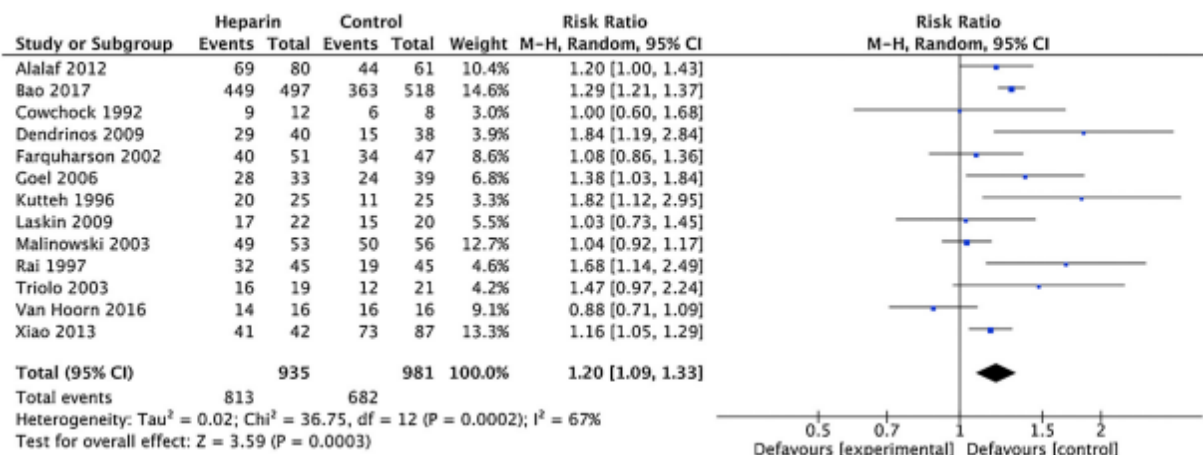
Badanie	Cochrane Risk of Bias						
	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie uczestników i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Brakujące dane dla punktu końcowego	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędu
Alalaf 2012	Red	Yellow	Green	Green	Yellow	Red	Green
Bao 2017	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green
Cowchock 1992	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green
Dendrinis 2009	Green	Green	Green	Green	Red	Yellow	Green
Farquharson 2002	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green
Goel 2006	Red	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Green
Kutteh 1996	Red	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Green
Laskin 2009	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Malinowski 2003	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow
Rai 1997	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green
Triolo 2003	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green
Van Hoorn 2016	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green
Xiao 2013	Yellow	Yellow	Green	Green	Red	Yellow	Green

Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko nieokreślone, kolor czerwony – ryzyko wysokie

Wskaźnik żywych urodzeń

Stwierdzono, że stosowanie heparyny w skojarzeniu z aspiryną lub bez niej u ciężarnych ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym istotnie zwiększało wskaźnik żywych urodzeń w porównaniu z jakimkolwiek lekiem porównawczym (n=1 916, RR=1,20; 95% CI: 1,09-1,33, I²=67%).

Wyniki analizy przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1. Analiza wskaźnika urodzeń żywych, porównanie heparyny (w tym UFH lub LMWH) z dowolną grupą porównawczą u kobiet w ciąży z APS [Guerby 2021]

W ramach analizy podgrup stwierdzono, że LMWH i UFH były niezależnie związane z wyższymi wskaźnikami urodzeń żywych, odpowiednio: RR=1,24 (95% CI: 1,18-1,30, I²=71%, n=1684, 9 prób) i RR=1,51 (95% CI: 1,24-1,85, I²=19%, n=149, 4 próby). W 8 próbach (n=1508) porównano wpływ heparyny i aspiryny z samą aspiryną: 5 z LMWH i 3 z UFH. Skojarzenie heparyny i aspiryny było związane ze zwiększonymi wskaźnikami urodzeń żywych (RR=1,26; 95% CI: 1,19-1,33, I²=76%). W badaniach o niskim ryzyku błędu systematycznego heparyna była również istotnie związana z większymi wskaźnikami urodzeń żywych (RR=1,31; 95% CI: 1,19-1,43, I²=6%, n=906, 4 badania). Istnieje znaczna heterogeniczność w podgrupach LMWH. Po wykluczeniu 2 badań z innymi grupami kontrolnymi niż aspiryna (grupa kontrolna IVIG), heparyna, skojarzona lub nie z aspiryną, istotnie zwiększyła wskaźnik urodzeń żywych (n=1798, RR=1,17, 95% CI: 1,06-1,29, I²=68%).

Przedwczesny poród

Heparyna nie miała istotnego wpływu na ryzyko porodu przedwczesnego (RR=0,68; 95% CI: 0,42-1,10, I²=0%, n=551, 10 prób). W analizach podgrup heparyna również nie była związana z istotnymi różnicami w ryzyku przedwczesnego porodu.

Stan przedrzucawkowy

Heparyna stosowana w skojarzeniu z aspiryną lub bez niej, istotnie zmniejszyła częstość występowania stanu przedrzucawkowego w porównaniu z jakimkolwiek lekiem porównawczym (RR=0,34; 95% CI: 0,13-0,90, I²=0%, n=465, 8 prób), a spadek ten pozostał istotny dla UFH (RR=0,25; 95% CI: 0,07-0,93, I²=0%, n=152, 4 próby).

Ograniczenie wzrostu wewnątrzmacicznego (IUGR)

Heparyna nie była związana z różnicą częstości występowania IUGR (RR=1,32; 95% CI: 0,49-3,51, I²=0%, n=158, 5 badań), także w analizach podgrup.

Zakrzepica zatorowa

We wszystkich uwzględnionych badaniach nie zaobserwowano głębokiej zakrzepicy zatorowej, dlatego nie można było przeprowadzić metaanalizy dotyczącej tego wyniku.

Wyniki bezpieczeństwa

Heparyna wiązała się ze znacznym wzrostem ryzyka drobnych krwawień (siniaki, krwawienie z nosa): RR=2,58 (95% CI: 1,03-6,43, I²=16%, n=653, 9 prób). W obu grupach nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych u matek ani noworodków.

Podsumowanie wyników dla wszystkich opisanych punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych w ramach analizy podgrup [Guerby 2021]

Outcomes	Subgroup	Trials (n)	Participant (n)		RR or mean [95 % CI]	I ²
			Treatment	Control		
Live birth		13	935	981	1.20 [1.09–1.33]	67 %
Heparin + aspirin vs aspirin alone	Any Heparin + aspirin	8	742	766	1.26 [1.19–1.33]	76 %
	LMWH + aspirin	5	639	657	1.22 [1.16–1.29]	81 %
	UFH + aspirin	3	103	109	1.58 [1.28–1.96]	0%
Type of heparin	LMWH	9	820	864	1.24 [1.18–1.30]	71 %
	UFH	4	115	117	1.51 [1.24–1.85]	19 %
Risk of bias	Low	4	573	592	1.31 [1.19–1.43]	6%
	High	8	309	333	1.04 [0.92–1.17]	24 %
	Unclear	1	53	56	1.19 [1.03–1.37]	64 %
Preterm birth		10	297	254	0.68 [0.42–1.10]	0%
Heparin + aspirin vs aspirin alone	Any Heparin + aspirin	5	134	104	0.94 [0.51–1.73]	0%
Type of heparin	LMWH	6	209	194	0.58 [0.26–1.28]	0%
	UFH	4	88	60	0.66 [0.30–1.45]	41 %
Risk of bias	Low	3			0.49 [0.18–1.33]	59 %
	High	7			0.68 [0.35–1.34]	0%
	Unclear	–				–
Preeclampsia		8	241	224	0.34 [0.12–0.87]	0%
Heparin + aspirin vs aspirin alone	Any Heparin + aspirin	4	94	70	0.32 [0.08–1.23]	0%
Type of heparin	LMWH	4	151	162	0.44 [0.09–2.06]	0%
	UFH	4	90	62	0.25 [0.07–0.93]	0%
Risk of bias	Low	3	58	39	0.11 [0.01–1.05]	0%
	High	5	183	185	0.44 [0.14–1.41]	0%
	Unclear	–				–
IUGR		5	124	134	1.32 [0.49–3.51]	0%
Heparin + aspirin vs aspirin alone	Any Heparin + aspirin	4	83	51	1.63 [0.53–5.05]	0%
Type of heparin	LMWH	3	72	104	1.08 [0.31–3.74]	0%
	UFH	2	52	30	1.81 [0.34–9.66]	0%
Risk of bias	Low	1	32	19	1.86 [0.18–19.30]	–
	High	4	92	115	1.21 [0.41–3.60]	0%
	Unclear	–				–
Adverse events		9	313	340	2.58 [1.03–6.43]	16 %
Type of heparin	LMWH	5	200	223	1.64 [0.51–5.26]	59 %
	UFH	4	113	117	5.09 [1.06–24.54]	0%

Podsumowanie autorów

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sugerują, że heparyna, w połączeniu z aspiryną, może być korzystna dla zwiększenia wskaźników urodzeń żywych i zapobiegania niekorzystnym wynikom położniczym u kobiet w ciąży z APS. Biorąc pod uwagę niski poziom dowodów metaanaliz, autorzy uważają, że dalsze badania z wykorzystaniem standardowej definicji APS i większych rozmiarów próby są uzasadnione u kobiet ze zdiagnozowanym APS z powodu nawracających poronień oraz u kobiet z APS i wcześniejszymi niekorzystnymi wynikami w drugim i trzecim trymestrze. Jednak biorąc pod uwagę domniemany wpływ na wskaźnik urodzeń żywych, badanie, które nie obejmowałoby heparyny w leczeniu kobiet w ciąży z APS, byłoby trudne do uzasadnienia z etycznego punktu widzenia.

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

Xu 2023

Poniżej przedstawiono założenia i wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Xu 2023, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwzakrzepowych (w tym LMWH) w zapobieganiu ryzyka tętnicznych zdarzeń zakrzepowych (ATEs) u pacjentów onkologicznych leczonych w warunkach ambulatoryjnych.

Tabela 5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do oceny [Xu 2023]

Badanie	Metodologia przeglądu
Xu 2023	<u>Cel przeglądu</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa doustnego lub pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego w porównaniu z brakiem leczenia przeciwzakrzepowego w zapobieganiu ATE u pacjentów onkologicznych ambulatoryjnych otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe.
	<u>Kryteria włączenia</u> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (RCT) porównujące doustne lub pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe (w dawkach profilaktycznych, pośrednich lub terapeutycznych) ze standardowym leczeniem (bez leczenia przeciwzakrzepowego) wśród ambulatoryjnych pacjentów onkologicznych z guzami litymi lub chłoniakiem, którzy otrzymywali lub rozpoczynali leczenie systemowe ukierunkowane na guz;

	<ul style="list-style-type: none"> - terapie systemowe obejmowały konwencjonalną chemioterapię, terapię przeciwciałami monoklonalnymi, doustne terapie celowane (np. inhibitory kinazy tyrozynowej lub inhibitory polimerazy poli[adenozynodifosforanu-rybozy]) i terapie hormonalne; - chorzy z objawowym ATE podczas obserwacji definiowanym jako zdarzenie niepożądane, w tym udar niedokrwieny, ostry zawał mięśnia sercowego (AMI), zator tętnicy wewnątrzbrzuszej lub niedrożność tętnicy obwodowej. <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania obserwacyjne, przeglądy, streszczenia, rejestry badań klinicznych, protokoły, materiały konferencyjne lub niepublikowane badania; - <10 uczestników zarejestrowanych; - streszczenia w języku innym niż angielski; - ponad 5% uczestników z nowotworami hematologicznymi (z wyłączeniem chłoniaka), ponieważ u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych lub krwawienia podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych; - pacjenci z pierwotnymi guzami mózgu ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych (włączono pacjentów z przerzutami do mózgu); - wyłącznie radioterapia lub zabieg chirurgiczny; - czas trwania obserwacji <3 miesięcy; - pacjenci stosujący leki przeciwzakrzepowe podczas rekrutacji; - ponad 5% uczestników z wcześniejszą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową; - porównanie leków przeciwzakrzepowych z lekami przeciwplatekcyjnymi (jednak badania, które obejmowały osoby stosujące leki przeciwplatekowe na początku badania, były kwalifikowane). <p><u>Źródła danych</u></p> <p>Przeszukano przegląd opublikowanych manuskryptów, streszczeń spotkań i rejestracji badań przy użyciu Medline, Embase, SCOPUS i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) od początku do 21 maja 2022 r. Nie wykluczano wyszukiwania na podstawie daty lub języka.</p> <p><u>Synteza danych</u></p> <p>Przedstawiono wyniki w postaci ryzyka względnego (RR) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Biorąc pod uwagę kliniczną heterogeniczność włączonych badań (np. rodzaj leku przeciwzakrzepowego, intensywność i czas trwania leczenia), zastosowano model efektów losowych, aby określić średnie ważone dla miar efektu z obliczeniem 95% CI. Określono statystyczną heterogeniczność danych przy użyciu testu I², interpretowanego jako niski od 0 do 40%, umiarkowanego od 30 do 60%, istotnego od 50 do 90% i znacznego od 75 do 100%.</p>
--	--

Wyniki przeglądu systematycznego Xu 2023

Spośród 7 695 rekordów zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania literatury, 5 130 zostało przeszukanych według tytułu i streszczenia po usunięciu duplikatów. Spośród nich 4 960 zostało wykluczonych na podstawie analizy tytułu i streszczenia, a 177 rekordów przeszło do przeglądu pełnego tekstu. Spośród nich 163 rekordy zostały wykluczone głównie z powodu braku wyników dotyczących wyłącznie ATE i streszczeń konferencyjnych. Następnie wyłoniono 14 randomizowanych badań kontrolowanych potencjalnie kwalifikujących się do włączenia, jednak ostatecznie 3 badania wykluczono z powodu niekompletnego raportowania wyników, co spowodowało, że do przeglądu systematycznego włączono 11 badań RCT (n=10 248 pacjentów), w których zgłoszono ATE nadające się do metaanalizy. W 8 z 11 włączonych badań leczeniem przeciwzakrzepowym były heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), w tym w 2 badaniach stosowano nadroparynę (Agnelli 2009, Van Doormaal 2011), a w 1 badaniu enoksaparynę (Ek 2017).

Ocenę ryzyka błędu systematycznego w skali ROB przedstawiono w tabeli poniżej. Pięć badań sklasyfikowano jako obciążone wysokim ryzykiem błędu, jedno jako obciążone niskim ryzykiem, a pozostałe pięć jako niejasne.

Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania włączonego do przeglądu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane Risk of Bias [Xu 2023]

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Brakujące dane dla punktu końcowego	Miara punktu końcowego	Selektywne raportowanie	Skumulowana ocena ryzyka badań
Levine 1994						
Agnelli 2009						
Van Doormaal 2011						
Agnelli 2012						
Maraveyas 2012						
Lavau-Denes 2013						

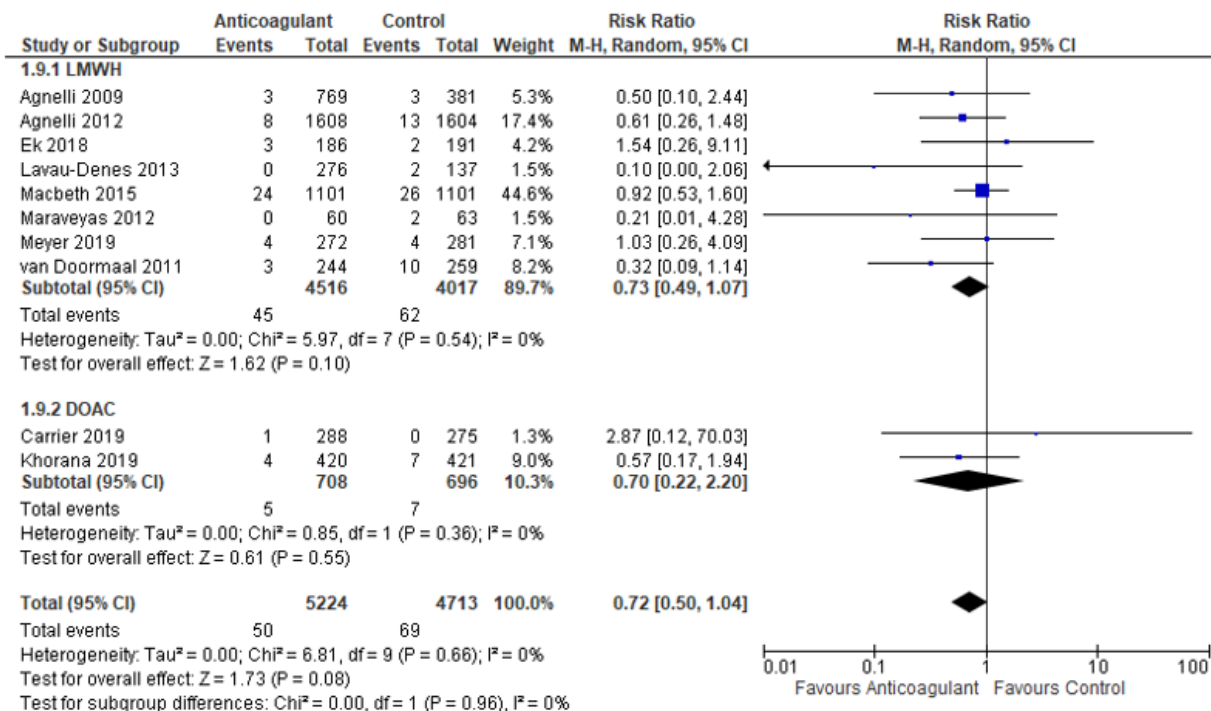
Macbeth 2016						
Ek 2017						
Meyer 2018						
Carrier 2019						
Khorana 2019						
Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko nieokreślone, kolor czerwony – ryzyko wysokie						

Tętnicze zdarzenia zakrzepowe (ATEs) porównanie leczenie przeciwzakrzepowego vs placebo lub brak profilaktyki przeciwzakrzepowej

Łączne ryzyko ATE wynosiło 0,98% (95% CI: 0,57%-1,49%) w grupie leczonej przeciwzakrzepowo i 1,48% (95% CI: 0,93%-2,17%) w grupie kontrolnej. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych nie wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka ATE (RR=0,73; 95% CI: 0,50-1,04, P=0,084) w porównaniu z podawaniem placebo lub standardowego leczenia. Statystyczna heterogeniczność oszacowania efektu była niska wśród uwzględnionych badań (I²=0%; P=0,74).

Tętnicze zdarzenia zakrzepowe (ATEs) porównanie LMWH vs placebo lub brak profilaktyki przeciwzakrzepowej

Szacunki wielkości efektu były spójne również gdy dokonano stratyfikacji według rodzaju leku przeciwzakrzepowego. Stosowanie LMWH nie wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka ATE (RR=0,73; 95% CI: 0,49-1,07, P=0,10) w porównaniu z podawaniem placebo lub standardowego leczenia. Statystyczna heterogeniczność oszacowania efektu była niska wśród uwzględnionych badań (I²=0%; P=0,54).



Rysunek 2. Porównanie ryzyka wystąpienia zdarzenia zakrzepowego tętnic stratyfikowane według rodzaju środka przeciwzakrzepowego (w tym LMWH) [Xu 2023]

Podsumowanie autorów

Wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy badań randomizowanych nie wykazały statystycznie istotnej redukcji ATE przy stosowaniu leków przeciwzakrzepowych (w tym LMWH) u pacjentów onkologicznych ambulatoryjnych rozpoczynających systemową terapię przeciwnowotworową. Dane nie potwierdzają zasadności rutynowego stosowania leków przeciwzakrzepowych (w tym LMWH) w celu zapobiegania ATE u pacjentów onkologicznych.

Kahale 2021

Poniżej przedstawiono założenia i wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Kahale 2021, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznego leczenia antagonistami witaminy K (VKA), heparyną drobnocząsteczkową (LMWH) lub bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (DOAC) u osób ze szpiczakiem mnogim otrzymujących leki immunomodulujące.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do oceny [Kahale 2021]

Badanie	Metodologia przeglądu
Kahale 2021	<p><u>Cel przeglądu</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa aspiryny, doustnych leków przeciwzakrzepowych lub pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych u pacjentów ambulatoryjnych ze szpiczakiem mnogim otrzymujących leki immunomodulacyjne, u których nie występują standardowe wskazania terapeutyczne lub profilaktyczne do stosowania leków przeciwzakrzepowych.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (RCT); – uczestnicy ambulatoryjni w każdym wieku (w tym dzieci) ze szpiczakiem mnogim i bez ŻChZZ otrzymujący leki immunomodulujące (np. talidomid, lenalidomid, pomalidomid) bez innych standardowych wskazań do profilaktycznej antykoagulacji (np. w przypadku ostrej choroby, w celu założenia wkłucia centralnego, okolooperacyjnie) lub terapeutycznej antykoagulacji, np. w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (DVT) lub zatorowości płucnej (PE). Uczestnicy mogą również otrzymywać chemioterapię, kortykosteroidy i/lub terapie systemowe (np. przeciwciała monoklonalne lub inhibitory proteasomów); – interwencja: farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych, np. VKA i DOAC; leków przeciwplatek, np. ASA; pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych, np. LMWH; – komparator: brak farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej lub jakichkolwiek środków wymienionych powyżej (tj. jako aktywny komparator), wykluczono badania, w których terapia trombolityczna (np. streptokinaza) była częścią interwencji; – punkty końcowe: pierwszorzędowe - śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny; drugorzędowe - objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG), zatorowość płucna (PE), duże krwawienie, małe krwawienie. <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – badania obserwacyjne, przeglądy, streszczenia, rejestry badań klinicznych, protokoły, materiały konferencyjne lub niepublikowane badania; – <10 uczestników zarejestrowanych; – streszczenia w języku innym niż angielski; – ponad 5% uczestników z nowotworami hematologicznymi (z wyłączeniem chłoniaka), ponieważ u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych lub krwawienia podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych; – pacjenci z pierwotnymi guzami mózgu ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych (włączono pacjentów z przerzutami do mózgu); – wyłącznie radioterapia lub zabieg chirurgiczny; – czas trwania obserwacji <3 miesięcy; – pacjenci stosujący leki przeciwzakrzepowe podczas rekrutacji; – ponad 5% uczestników z wcześniejszą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową; – porównanie leków przeciwzakrzepowych z lekami przeciwplatekowymi (jednak badania, które obejmowały osoby stosujące leki przeciwplatekowe na początku badania, były kwalifikowane). <p><u>Źródła danych</u> Przeszukano następujące bazy danych elektronicznych: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2021, Issue 6) w Cochrane Library, MEDLINE via Ovid (od 1946 r. do 14 czerwca 2021 r.) i Embase via Ovid (od 1980 r. do 14 czerwca 2021 r.). Nie stosowano ograniczeń językowych. Przeszukano także ręcznie materiały konferencyjne ASCO oraz American Society of Hematology (ASH), rejestr trwających badań ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov/) w Stanach Zjednoczonych oraz Międzynarodową Platformę Rejestru Badań Klinicznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO ICTRP) (www.who.int/ictcp/search/en/) w celu odnalezienia trwających badań. Przejrzano listy referencyjne artykułów uwzględnionych w tym przeglądzie oraz innych stosownych przeglądów systematycznych. Skontaktowano się z ekspertami w tej dziedzinie, aby sprawdzić, czy istnieją nieopublikowane i trwające badania.</p> <p><u>Synteza danych</u> Przedstawiono wyniki w postaci wskaźnika ryzyka (RR) dla danych dychotomicznych wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Żaden z wyników nie został zgłoszony jako zmienna ciągła. Określono statystyczną heterogeniczność danych przy użyciu testu I², interpretowanego jako niski od 0 do 40%, umiarkowanego od 30 do 0%, istotnego od 50 do 90% i znacznego od 75 do 100%.</p>

Wyniki przeglądu systematycznego Kahale 2021

Spośród 1 015 rekordów zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania literatury, 948 zostało przeszukanych według tytułu i streszczenia po usunięciu duplikatów. Spośród nich 930 zostało wykluczonych na podstawie analizy tytułu i streszczenia, a 18 rekordów przeszło do przeglądu pełnego tekstu. Spośród nich 7 rekordów

zostało wykluczonych. Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono 4 badania RCT (n=1 042 pacjentów). W jednym badaniu porównano profilaktykę z zastosowaniem ASA i LMWH (Larocca 2012); w kolejnym porównano profilaktykę z zastosowaniem ASA i VKA i LMWH (Palumbo 2011); a w dwóch pozostałych porównano profilaktykę z zastosowaniem ASA i DOAC (Campos-Cabrera 2018 w formie abstraktu, Sayar 2019).

Ocenę ryzyka błędu systematycznego, używając narzędzia Cochrane, przedstawiono w tabeli poniżej. Należy podkreślić, że w żadnym z czterech badań uczestnicy i personel nie byli zaślepieni, dodatkowo w dwóch badaniach ukrycie kodu alokacji nie było raportowane oraz w jednym badaniu nie odnotowano wyników dotyczących toksyczności, o której wspomniano w części poświęconej metodyce badania, co wpływa na zwiększenie ryzyka błędu systematycznego.

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania włączonego do przeglądu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane Risk of Bias [Kahale 2021]

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie uczestników i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Brakujące dane dla punktu końcowego	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Campos-Cabrera 2018 (abstract)							
Larocca 2012							
Palumbo 2011							
Sayar 2019							

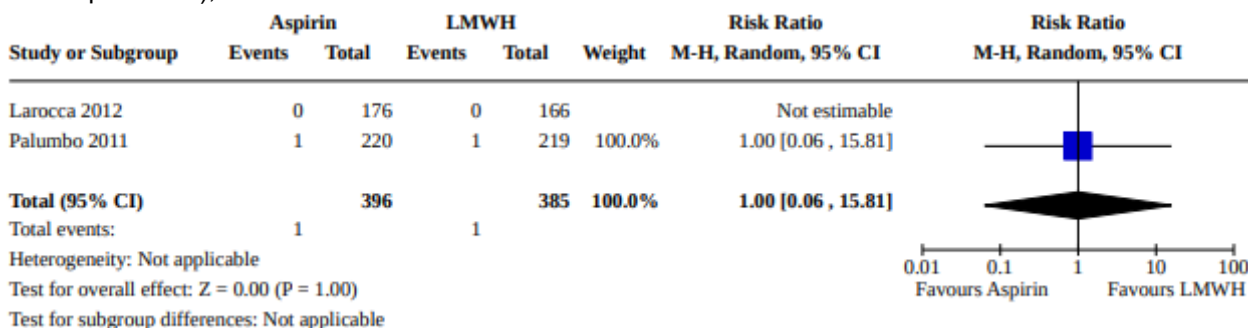
Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko nieokreślone, kolor czerwony – ryzyko wysokie

ASA vs LMWH

Sześciomiesięczny okres obserwacji

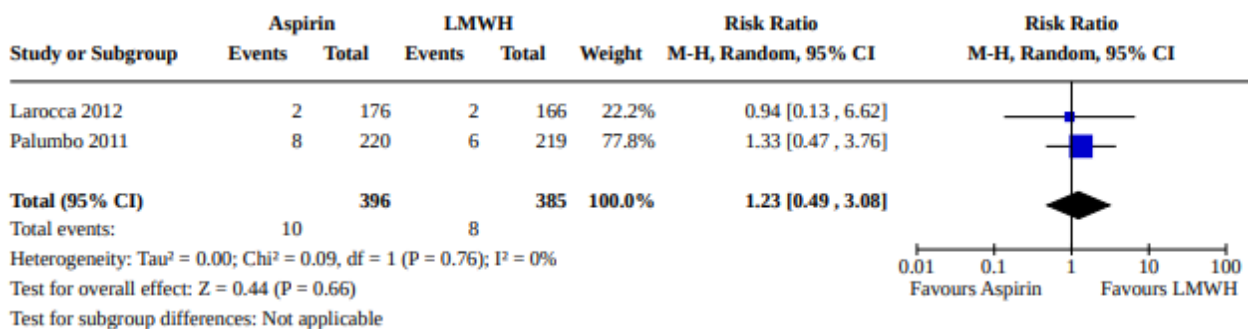
Metaanaliza dwóch RCT (Larocca 2012; Palumbo 2011) obejmujących 781 uczestników nie potwierdziła ani nie wykluczyła korzystnego lub szkodliwego wpływu ASA w porównaniu z LMWH na:

- śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn (RR=1,00, 95% CI: 0,06-15,81; dowody o bardzo niskiej pewności);



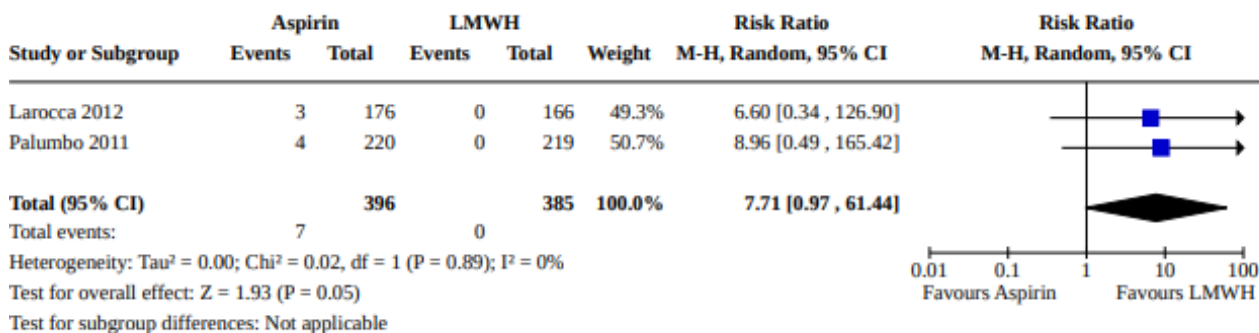
Rysunek 3. Aspiryna vs heparyna drobnocząsteczkowa (6 miesięcy), wynik: śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn [Kahale 2021]

- objawową ZŻG (RR=1,23, 95% CI: 0,49-3,08; dowody o bardzo niskiej pewności);



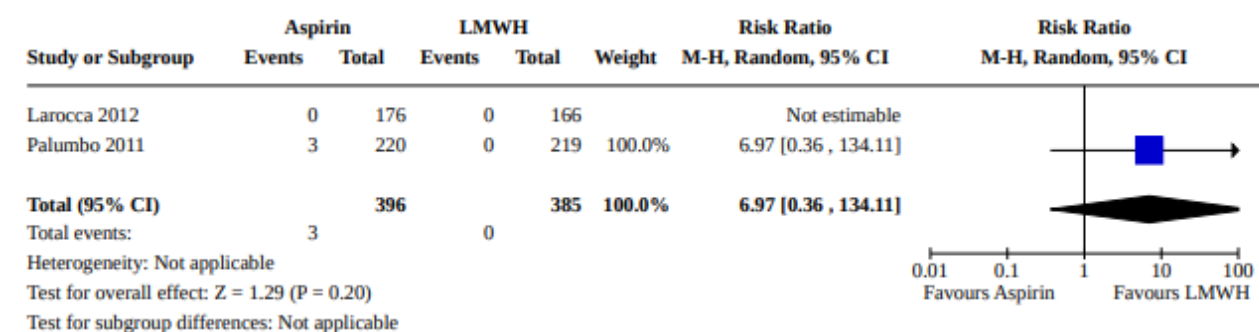
Rysunek 4. Aspiryna vs heparyna drobnocząsteczkowa (6 miesięcy), wynik: objawowa zakrzepica żył głębokich (ZŻG) [Kahale 2021]

- PE (RR=7,71, 95% CI: 0,97-61,44; dowody o bardzo niskiej pewności);



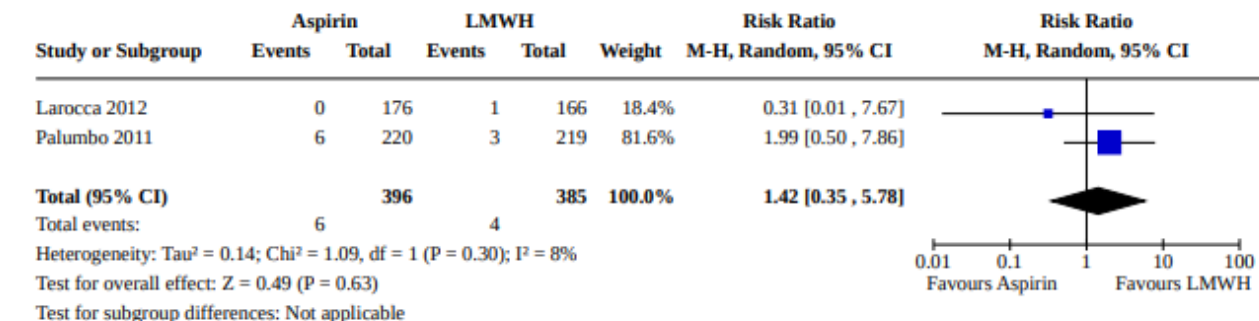
Rysunek 5. Aspiryna vs heparyna drobnocząsteczkowa (6 miesięcy), wynik: zatorowość płucna (PE) [Kahale 2021]

- duże krwawienie (RR=6,97, 95% CI: 0,36-134,11; dowody o bardzo niskiej pewności);



Rysunek 6. Aspiryna vs heparyna drobnocząsteczkowa (6 miesięcy), wynik: duże krwawienie [Kahale 2021]

- niewielkie krwawienie (RR=1,42, 95% CI: 0,35-5,78; dowody o bardzo niskiej pewności).

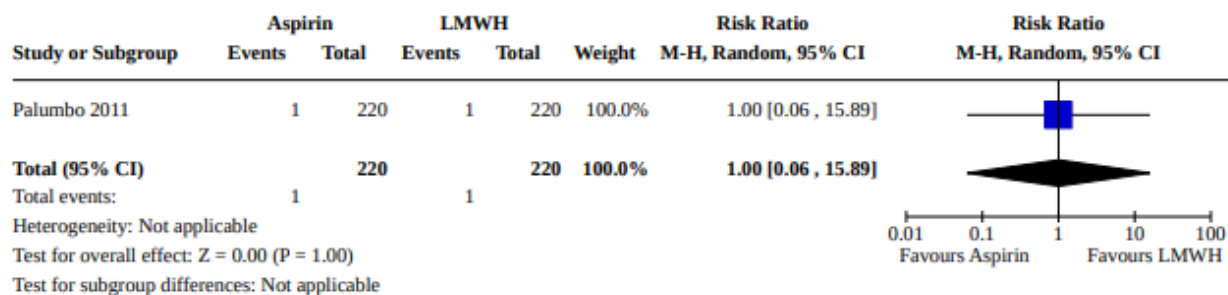


Rysunek 7. Aspiryna vs heparyna drobnocząsteczkowa (6 miesięcy), wynik: niewielkie krwawienie [Kahale 2021]

Dwuletnia obserwacja

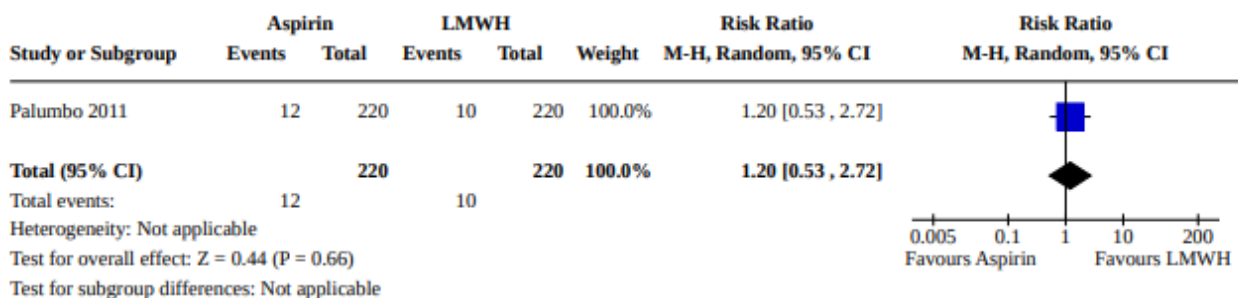
W publikacji Palumbo 2011 nie potwierdzono ani nie wykluczono korzystnego lub szkodliwego wpływu ASA w porównaniu z LMWH na:

- śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn (RR=1,00, 95% CI: 0,06-15,89; dowody o bardzo niskiej pewności);



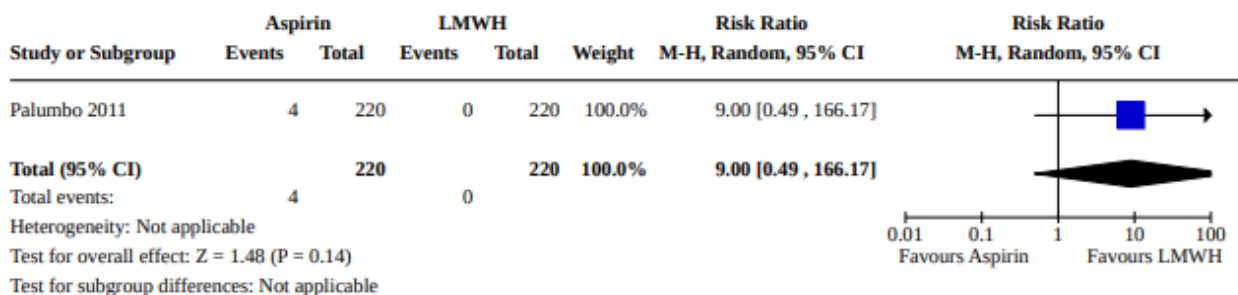
Rysunek 8. Aspiryna vs heparyna drobnocząsteczkowa (2 lata), wynik: śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn [Kahale 2021]

- objawową ZŻG (RR=1,20, 95% CI: 0,53-2,72; dowody o bardzo niskiej pewności);



Rysunek 9. Aspiryna vs heparyna drobnocząsteczkowa (2 lata), wynik: objawowa zakrzepica żył głębokich (ZŻG) [Kahale 2021]

- PE (RR=9,00, 95% CI: 0,49-166,17; dowody o bardzo niskiej pewności).



Rysunek 10. Aspiryna vs heparyna drobnocząsteczkowa (2 lata), wynik: zatorowość płucna (PE) [Kahale 2021]

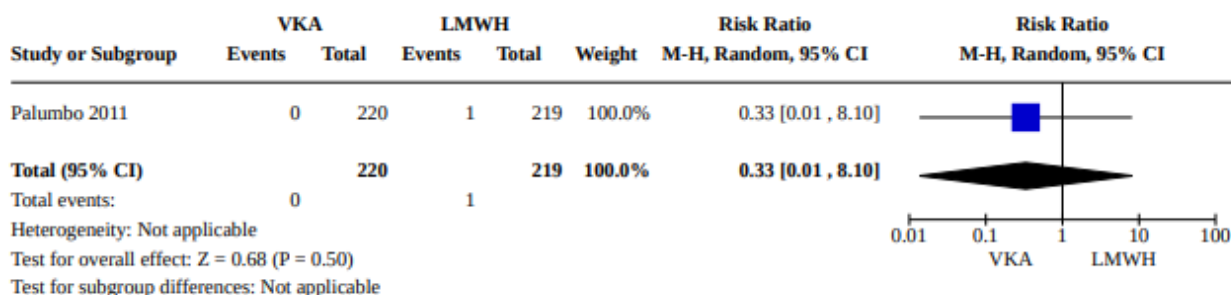
Badanie nie raportowało wyników dotyczących dużych lub niewielkich krwawień po dwóch latach.

VKA vs LMWH

Sześciomiesięczny okres obserwacji

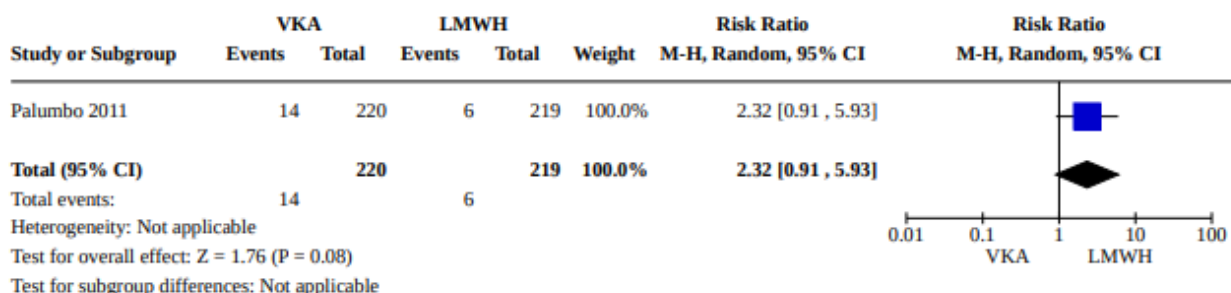
W publikacji Palumbo 2011 nie potwierdzono ani nie wykluczono korzystnego lub szkodliwego wpływu VKA w porównaniu z LMWH na:

- śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn (RR=0,33, 95% CI: 0,01-8,10; dowody o bardzo niskiej pewności);



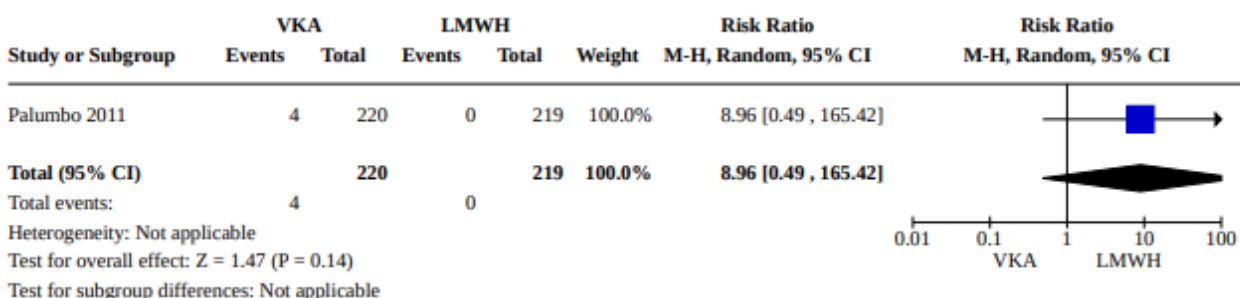
Rysunek 11. Antagonista witaminy K vs heparyna drobnocząsteczkowa (6 miesięcy), wynik: śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn [Kahale 2021]

- objawową ZŻG (RR=2,32, 95% CI: 0,91-5,93; dowody o bardzo niskiej pewności);



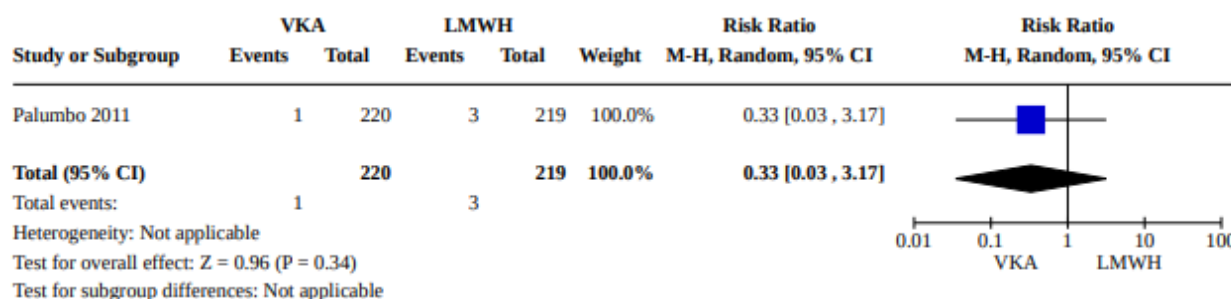
Rysunek 12. Antagonista witaminy K vs heparyna drobnocząsteczkowa (6 miesięcy), wynik: objawowa zakrzepica żył głębokich (ZŻG) [Kahale 2021]

- PE (RR=8,96, 95% CI: 0,49-165,42; dowody o bardzo niskiej pewności);



Rysunek 13. Antagonista witaminy K vs heparyna drobnocząsteczkowa (6 miesięcy), wynik: zatorowość płucna (PE) [Kahale 2021]

- niewielkie krwawienie (RR=0,33, 95% CI: 0,03-3,17; dowody o bardzo niskiej pewności).



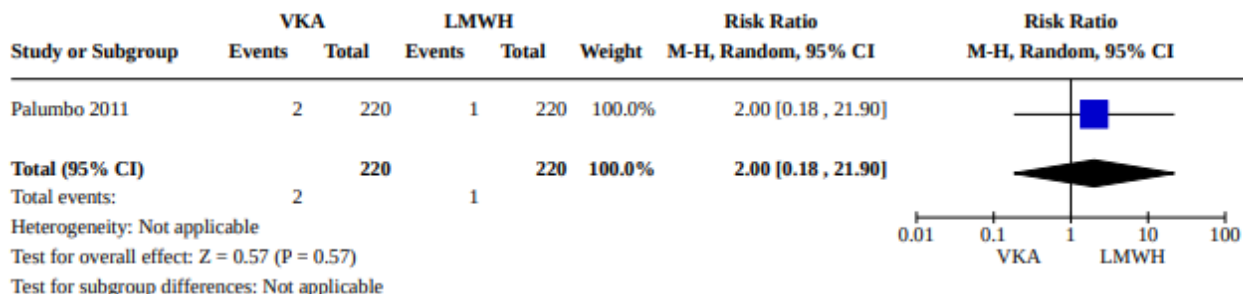
Rysunek 14. Antagonista witaminy K vs heparyna drobnocząsteczkowa (6 miesięcy), wynik: niewielkie krwawienie [Kahale 2021]

Badanie wykazało, że nie wystąpiło żadne duże krwawienie w żadnym ramieniu.

Dwuletnia obserwacja

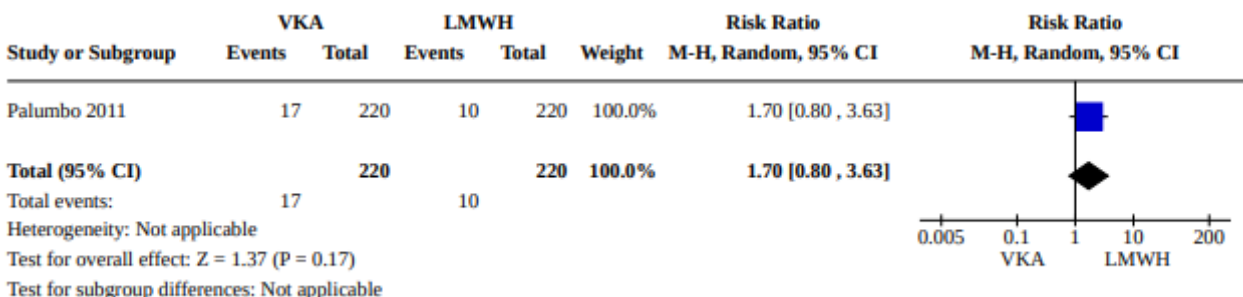
W publikacji Palumbo 2011 nie potwierdzono ani nie wykluczono korzystnego lub szkodliwego wpływu VKA w porównaniu z LMWH na:

- śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn (RR=2,00, 95% CI: 0,18-21,90; dowody o bardzo niskiej pewności);



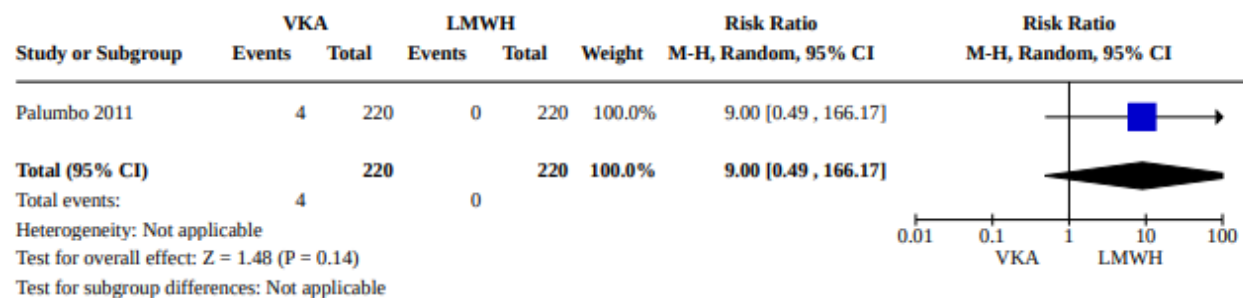
Rysunek 15. Antagonista witaminy K vs heparyna drobnocząsteczkowa (2 lata), wynik: śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn [Kahale 2021]

- objawową ZZG (RR=1,70, 95% CI: 0,80-3,63; dowody o bardzo niskiej pewności);



Rysunek 16. Antagonista witaminy K vs heparyna drobnocząsteczkowa (2 lata), wynik: objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG) [Kahale 2021]

- PE (RR=9,00, 95% CI: 0,49-166,17; dowody o bardzo niskiej pewności).



Rysunek 17. Antagonista witaminy K vs heparyna drobnocząsteczkowa (2 lata), wynik: zatorowość płucna (PE) [Kahale 2021]

Badanie nie raportowało wyników dotyczących dużych lub niewielkich krwawień po dwóch latach.

Podsumowanie autorów

Wyniki przeglądu systematycznego dotyczące porównawczej oceny leków przeciwzakrzepowych, w tym aspiryny, antagonisty witaminy K, heparyny drobnocząsteczkowej lub bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych na śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn, objawową zakrzepicę żył głębokich lub zdarzenia krwotoczne, są niejednoznaczne. Wybór terapii przeciwzakrzepowej u osób ze szpiczakiem mnogim w przypadku braku standardowego wskazania terapeutycznego lub profilaktycznego powinien równoważyć korzyści i szkody oraz uwzględniać wartości i preferencje pacjentów dotyczące wyników i opcji leczenia.

Yau 2023

Poniżej przedstawiono założenia i wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Yau 2023, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwzakrzepowych (NOAC i LMWH) w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u pacjentów onkologicznych.

Tabela 9. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do oceny [Yau 2023]

Badanie	Metodologia przeglądu
<p>Yau 2023</p>	<p><u>Cel przeglądu</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwzakrzepowych, w tym doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) i heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) w strategii profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zapobiegania nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów onkologicznych.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (RCT) z grupą kontrolną, porównujące wyniki NOAC i LMWH u pacjentów onkologicznych. <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – badania nie-RCT lub badania, które nie dostarczyły wystarczających danych dla grupy kontrolnej; – opis przypadku, serie przypadków, przeglądy, badania obserwacyjne lub listy. <p><u>Źródła danych</u> Przeszukano bazy informacji medycznych: MEDLINE, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) od początku do 19 października 2022 r. Do przeszukiwania wykorzystano słowa kluczowe związane z rakiem, zakrzepicą, zatorą, niedrożnością żylną, NOAC i LMWH. Odniesienia z uwzględnionych badań i artykułów przeglądowych były systematycznie przeszukiwane ręcznie w celu uwzględnienia badań pominiętych w wyszukiwaniu elektronicznym.</p> <p><u>Synteza danych</u> Obliczono skumulowaną częstość występowania i całkowite przeżycie przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Nominalną istotność statystyczną potwierdziły dwustronne wartości $p < 0,05$. Przeprowadzono analizę wtórną przy użyciu stratyfikowanego modelu Coxa, który modeluje heterogeniczność między badaniami, szacując ryzyko bazowe dla pacjentów z każdego uwzględnionego badania. Określono statystyczną heterogeniczność danych przy użyciu testu I^2, interpretowanego jako niski od 0 do 40%, umiarkowanego od 30 do 60%, istotnego od 50 do 90% i znacznego od 75 do 100%.</p>

Wyniki przeglądu systematycznego Yau 2023

Spośród 659 rekordów zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania literatury, 518 zostało przeszukanych według tytułu i streszczenia po usunięciu duplikatów. Spośród nich 466 zostało wykluczonych na podstawie analizy tytułu i streszczenia, a 52 rekordów przeszło do przeglądu pełnego tekstu. Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono 11 badań RCT (n=4 844 pacjentów). Spośród wszystkich pacjentów włączonych do analizy, 2 456 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy NOAC, podczas gdy 2 388 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy LMWH. Spośród jedenastu badań pięć przeprowadzono na szczeblu międzynarodowym, dwa w USA i po jednym w Chinach, Europie, Egipcie i Francji. Badane rodzaje nowotworów obejmują prostatę, przewód pokarmowy, skórę, układ oddechowy, ginekologiczny, hematologiczny, moczowo-płciowy, piersi, głowę i szyję oraz mózg. Pięć badań dotyczyło apiksabanu, trzy rywaroksabanu, po jednym badaniu betrixabanu i edoksabanu, a jedno badanie dotyczyło zarówno rywaroksabanu, jak i apiksabanu. Sześć badań dotyczyło dalteparyny, cztery enoksaparyny, a jedno nadroparyny.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego w skali ROB przedstawiono w tabeli poniżej. Wszystkie włączone badania do przeglądu systematycznego sklasyfikowano jako obciążone niskim ryzykiem błędu.

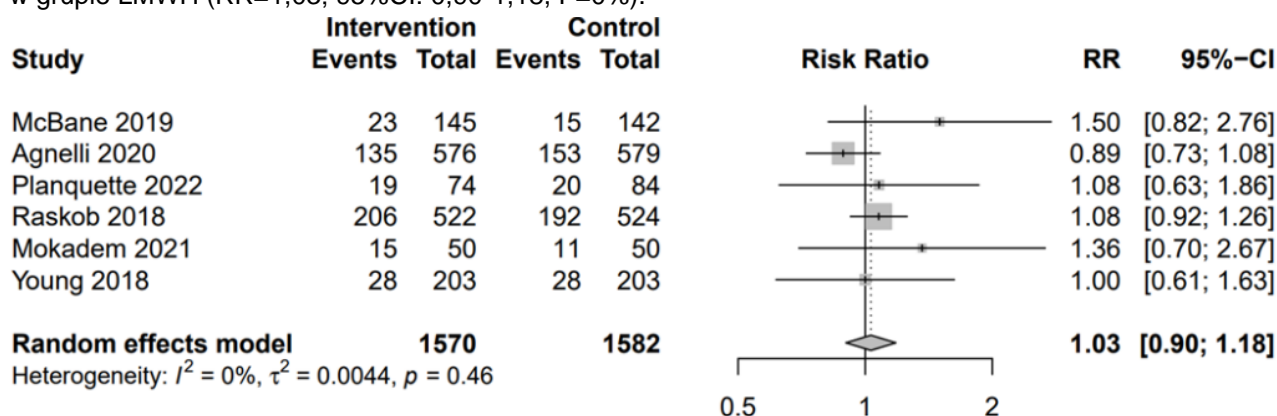
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania włączonego do przeglądu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane Risk of Bias [Yau 2023]

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Brakujące dane dla punktu końcowego	Miara punktu końcowego	Selektywne raportowanie	Skumulowana ocena ryzyka badań
Ageno 2019						
Agnelli 2015						
Guntupalli 2020						
Kim 2022						
McBane 2019						
Mokadem 2021						
Planquette 2022						
Raskob 2018						
Wang 2019						
Young 2018						
Agnelli 2020						

Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko nieokreślone, kolor czerwony – ryzyko wysokie

Zgony

Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości zgonów pomiędzy pacjentami w grupie NOAC i pacjentami w grupie LMWH (RR=1,03; 95%CI: 0,90-1,18, I²=0%).

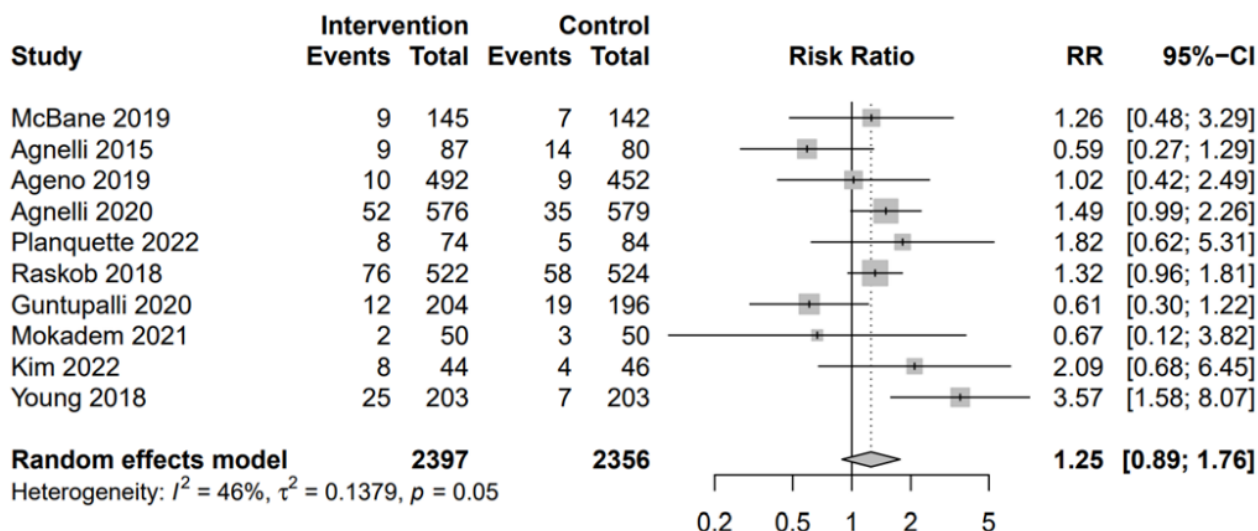


Rysunek 18. Doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K vs heparyna drobnocząsteczkowa, wynik: zgony [Yau 2023]

Różnice w częstości zgonów związanych z zatorowością płucną, krwawieniem i żylną chorobą zakrzepowo-zatorową pomiędzy pacjentami w grupie NOAC i pacjentami w grupie LMWH również nie były istotne (odpowiednio RR=1,25; 95%CI: 0,34-4,67, I²=0%; RR=0,58; 95%CI: 0,16-2,08, I²=0%; RR=1,08; 95%CI: 0,47-2,46, I²=0%).

Krwawienia

Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania klinicznie istotnych krwawień niebędących dużymi krwawieniami pomiędzy pacjentami z grupy NOAC i pacjentami z grupy LMWH (RR=1,25; 95%CI: 0,89-1,76, I²=46%).

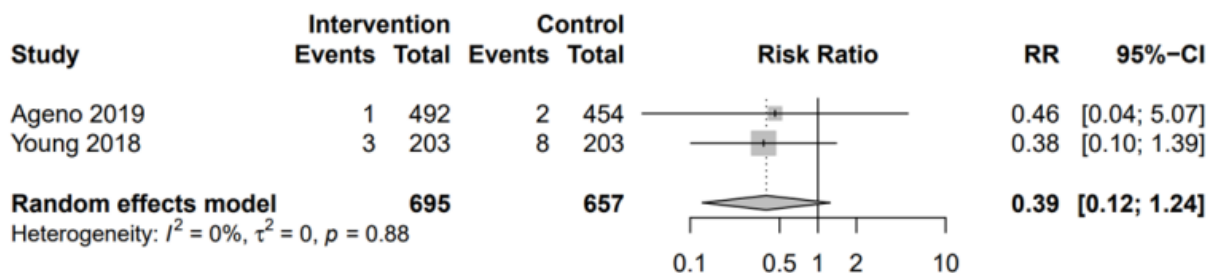


Rysunek 19. Doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K vs heparyna drobnocząsteczkowa, wynik: klinicznie istotne krwawienia niebędące dużymi krwawieniami [Yau 2023]

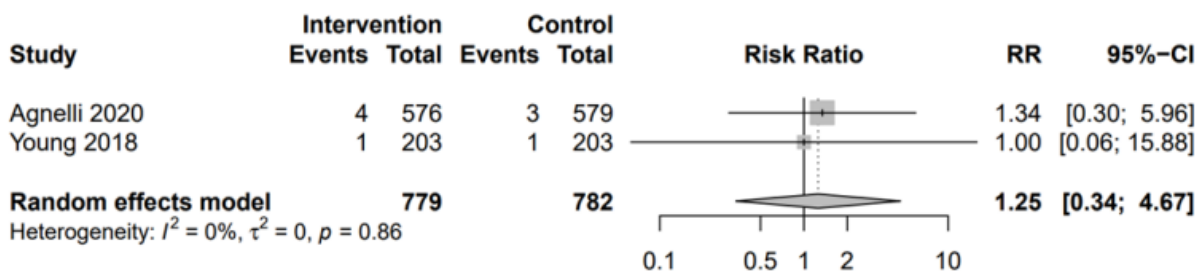
Zatorowość płucna

Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania zatorowości płucnej śmiertelnej lub nie, między pacjentami z grupy NOAC i pacjentami z grupy LMWH (odpowiednio RR=0,39; 95%CI: 0,12-1,24, $I^2=0\%$; RR=1,25; 95%CI: 0,34-4,67, $I^2=0\%$).

A



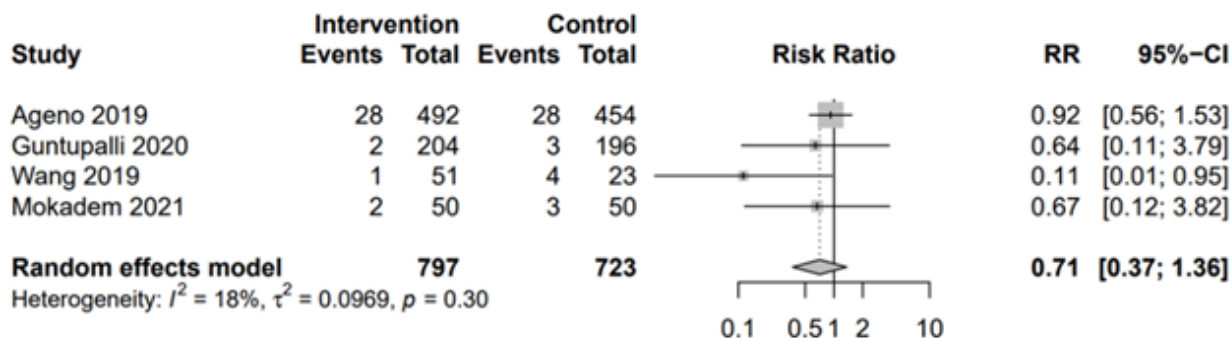
B



Rysunek 20. Doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K vs heparyna drobnocząsteczkowa, wynik: zatorowość płucna nieprowadząca do zgonu (A); zatorowość płucna prowadząca do zgonu (B) [Yau 2023]

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej między pacjentami z grupy NOAC i pacjentami z grupy LMWH (RR=0,71; 95%CI: 0,37-1,36, I²=18%).



Rysunek 21. Doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K vs heparyna drobnocząsteczkowa, wynik: żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa [Yau 2023]

Podsumowanie

Wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy danych profilu bezpieczeństwa i skuteczności NOAC w porównaniu z LMWH wskazują na brak różnic w zmniejszaniu ryzyka zatorowości płucnej lub żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej u pacjentów onkologicznych jednocześnie bez zwiększenia ryzyka krwawień i zgonów. Pojawiające się dane podkreślają potrzebę zindywidualizowanych strategii przeciwzakrzepowych w celu osiągnięcia optymalnego leczenia pacjentów onkologicznych.

3.2. Podsumowanie

Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Guerby 2021, w której porównano wpływ stosowania heparyny, w tym heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) i heparyny niefrakcjonowanej (UFH) w dowolnej dawce, w połączeniu z aspiryną lub bez niej, w porównaniu z dowolną grupą porównawczą u kobiet w ciąży z zespołem antyfosfolipidowym (APS) na współczynnik żywych urodzeń, wskazują, że stosowanie heparyny w skojarzeniu z aspiryną lub bez istotnie zwiększało wskaźnik żywych urodzeń w porównaniu z jakimkolwiek lekiem porównawczym (n=1 916, RR=1,20; 95% CI: 1,09-1,33, I²=67%). W ramach analizy podgrup stwierdzono, że LMWH i UFH były niezależnie związane z wyższymi wskaźnikami urodzeń żywych, odpowiednio: RR=1,24 (95% CI: 1,18-1,30, I²=71%, n=1684, 9 prób) i RR=1,51 (95% CI: 1,24-1,85, I²=19%, n=149, 4 próby).

Heparyna nie miała istotnego wpływu na ryzyko porodu przedwczesnego (RR=0,68; 95% CI: 0,42-1,10, I²=0%, n=551, 10 prób). W analizach podgrup heparyna również nie była związana z istotnymi różnicami w ryzyku przedwczesnego porodu.

Heparyna stosowana w skojarzeniu z aspiryną lub bez niej istotnie zmniejszała częstość występowania stanu przedrzucawkowego w porównaniu z jakimkolwiek lekiem porównawczym (RR=0,34; 95% CI: 0,13-0,90, I²=0%, n=465, 8 prób), a spadek ten pozostał istotny dla UFH (RR=0,25; 95% CI: 0,07-0,93, I²=0%, n=152, 4 próby).

Heparyna nie była związana z różnicą częstości występowania IUGR (RR=1,32; 95% CI: 0,49-3,51, I²=0%, n=158, 5 badań), także w analizach podgrup.

Heparyna wiązała się ze znacznym wzrostem ryzyka drobnych krwawień (siniaki, krwawienie z nosa): RR=2,58 (95% CI: 1,03-6,43, I²=16%, n=653, 9 prób). W obu grupach nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych u matek ani noworodków.

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sugerują, że heparyna w połączeniu z aspiryną, może być korzystna dla zwiększenia wskaźników urodzeń żywych i zapobiegania niekorzystnym wynikom położniczym u kobiet w ciąży z APS.

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

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Xu 2023 porównano skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwzakrzepowych (w tym LMWH) w zapobieganiu ryzyka tętnicznych zdarzeń zakrzepowych (ATEs) u pacjentów onkologicznych leczonych w warunkach ambulatoryjnych. Wyniki przeglądu wskazują, że stosowanie LMWH nie wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka ATE (RR=0,73; 95% CI: 0,49-1,07, P=0,10) w porównaniu z podawaniem placebo lub standardowego leczenia. Statystyczna heterogeniczność oszacowania efektu była niska wśród uwzględnionych badań ($I^2=0\%$; P=0,54). Dane nie potwierdzają zasadności rutynowego stosowania leków przeciwzakrzepowych (w tym LMWH) w celu zapobiegania ATE u pacjentów onkologicznych.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Kahale 2021 przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznego leczenia antagonistami witaminy K (VKA), heparyną drobnocząsteczkową (LMWH) lub bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (DOAC) u osób ze szpiczakiem mnogim otrzymujących leki immunomodulujące. Wyniki przeglądu wskazują na brak istotnych różnic między ASA vs LMWH i VKA vs LMWH w zmniejszaniu ryzyka śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn, objawowej zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej lub zdarzeń krwotocznych, zarówno po sześciomiesięcznym, jak i dwuletnim okresie obserwacji.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Yau 2023 przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwzakrzepowych (NOAC i LMWH) w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u pacjentów onkologicznych. Wyniki przeglądu wskazują na brak istotnych różnic między NOAC vs LMWH w zmniejszaniu ryzyka zatorowości płucnej lub żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów onkologicznych jednocześnie bez zwiększenia ryzyka krwawień i zgonów.

Podsumowanie

Przeprowadzona analiza dowodów naukowych miała na celu aktualizację informacji pozyskanych w ramach opracowania OT.4221.12.2021. Dla części analizowanych wskazań, tj:

- zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe.

odnaleziono przeglądy systematyczne z metaanalizą spełniające kryteria włączenia do analizy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania **heparyn drobnocząsteczkowych** w leczeniu odpowiadających im stanów chorobowych.

Wyniki przedstawione w publikacjach są na ogół zbieżne z wynikami badań przedstawionymi w opracowaniu z 2021 roku dla tożsamyh wskazań. Odnalezione dowody, nowe względem opracowania OT.4221.12.2021, potwierdzają skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania **LMWH** w odpowiednich wskazaniach i nie wpływają na zmianę wnioskowania.

Jedynie w przypadku wskazania „Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe” należy zaznaczyć, że odnalezione dane na podstawie przeglądu Xu 2023 nie potwierdzają zasadności rutynowego stosowania leków przeciwzakrzepowych (w tym **LMWH**) w celu zapobiegania ryzyka tętnicznych zdarzeń zakrzepowych (ATEs) u pacjentów onkologicznych ambulatoryjnych otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Guerby 2021	Guerby P, Fillion A, O'Connor S, et al., Heparin for preventing adverse obstetrical outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome, a systematic review and meta-analysis. <i>J Gynecol Obstet Hum Reprod.</i> 2021 Feb;50(2):101974. Epub 2020 Nov 7.
Kahale 2021	Kahale LA, Matar CF, Tsolakian IG, Hakoum MB, Yosuíco VED, Terrenato I, Sperati F, Barba M, Hicks LK, Schünemann H, Akl EA. Antithrombotic therapy for ambulatory patients with multiple myeloma receiving immunomodulatory agents. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2021, Issue 9. Art. No.: CD014739.
Xu 2023	Xu Y, Cole K, Collins E, et al., Anticoagulation for the Prevention of Arterial Thrombosis in Ambulatory Cancer Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JACC CardioOncol.</i> 2023 Jun 27;5(4):520-532.
Yau 2023	Yau CE, Low CE, Ong NY, et al., Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants versus Low Molecular Weight Heparin for Cancer-Related Venous Thromboembolic Events: Individual Patient Data Meta-Analysis. <i>Cancers (Basel).</i> 2023 Dec 18;15(24):5887.
Rekomendacje kliniczne	
AHA/ASA 2021a	Benesch C, Gance LG, Derdeyn CP, Fleisher LA, Holloway RG, Messé SR, Mijalski C, Nelson MT, Power M, Welch BG; American Heart Association Stroke Council; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Epidemiology and Prevention. Perioperative Neurological Evaluation and Management to Lower the Risk of Acute Stroke in Patients Undergoing Noncardiac, Nonneurological Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. <i>Circulation.</i> 2021 May 11;143(19):e923-e946. doi: 10.1161/CIR.0000000000000968. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33827230.
AHA/ASA 2021b	Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. <i>Stroke.</i> 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Epub 2021 May 24. Erratum in: <i>Stroke.</i> 2021 Jul;52(7):e483-e484. doi: 10.1161/STR.0000000000000383. PMID: 34024117.
ASH 2021	Gary H. Lyman, Marc Carrier, Cihan Ay, Marcello Di Nisio, Lisa K. Hicks, Alok A. Khorana, Andrew D. Leavitt, Agnes Y. Y. Lee, Fergus Macbeth, Rebecca L. Morgan, Simon Noble, Elizabeth A. Sexton, David Stenehjem, Wojtek Wiercioch, Lara A. Kahale, Pablo Alonso-Coello; American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. <i>Blood Adv</i> 2021; 5 (4): 927–974.
BSH 2024	Alikhan R, Gomez K, Maraveyas A, Noble S, Young A, Thomas M; British Society for Haematology. Cancer-associated venous thrombosis in adults (second edition): A British Society for Haematology Guideline. <i>Br J Haematol.</i> 2024 Jul;205(1):71-87. doi: 10.1111/bjh.19414.
EAU 2024	EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
ESC 2022	2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) (<i>European Heart Journal</i> ; 2022 — doi: 10.1093/eurheartj/ehac244).
ESC 2023	2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes (<i>European Heart Journal</i> ; 2023 — doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191).
ESC/EACTS 2021	2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease (<i>European Heart Journal</i> ; 2021 — doi: 10.1093/eurheartj/ehab395; <i>European Journal of Cardio-Thoracic Surgery</i> ; 2021 — doi: 10.1093/ejcts/ezab389).
ESMO 2023	Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, Lecumberri R, Mandala M, Maraveyas A, Pabinger I, Sinn M, Syrigos K, Young A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. <i>Ann Oncol.</i> 2023 May;34(5):452-467. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36638869.

ESVS 2021	Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, Ten Cate-Hoek AJ, Elalamy I, Enzmann FK, Geroulakos G, Gottsäter A, Hunt BJ, Mansilha A, Nicolaides AN, Sandset PM, Stansby G, Esvs Guidelines Committee, de Borst GJ, Bastos Gonçalves F, Chakfé N, Hinchliffe R, Kolh P, Koncar I, Lindholt JS, Tulamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, De Maeseneer MG, Comerota AJ, Gloviczki P, Kruij MJHA, Monreal M, Prandoni P, Vega de Ceniga M. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021 Jan;61(1):9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33334670.
Krasiński 2021	Krasiński, Zbigniew & Krasińska, Beata. (2022). Commentary to the guidelines: "Guidelines on the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients treated surgically, including patients under 18 years of age". Acta Angiologica. 28. 35-38. 10.5603/AA.2022.0006.
SMFM 2022	Luis D. Pacheco, George Saade, Vineet Shrivastava, Raj Shree, Uri Elkayam. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #61: Anticoagulation in pregnant patients with cardiac disease. American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 227, Issue 2, 2022, Pages B28-B43, ISSN 0002-9378,.https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.03.036.
Inne	
ChPL Clexane	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1487/characteristic [data aktualizacji: b.d.; data dostępu: 19.08.2024 r.]
ChPL Clexane forte	https://rejestrzymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/10342/characteristic [data aktualizacji: b.d.; data dostępu: 19.08.2024 r.]
ChPL Neoparin	https://rejestrzymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36449/characteristic [data aktualizacji: 04.04.2022 r.; data dostępu: 19.08.2024 r.]
ChPL Neoparin Forte	https://rejestrzymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39452/characteristic [data aktualizacji: 04.04.2022 r.; data dostępu: 19.08.2024 r.]
ChPL Fraxiparine	https://rejestrzymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7535/characteristic [data aktualizacji: 13.02.2024 r.; data dostępu: 19.08.2024 r.]
ChPL Fraxodi	https://rejestrzymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9782/characteristic [data aktualizacji: 13.02.2024 r.; data dostępu: 19.08.2024 r.]

5. Załączniki

a. Wykaz leków zawierających enoksaparynę sodową i nadroparynę wapniową finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2024 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe								
<i>Enoxaparinum natrium</i>								
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990774920	274,80	291,29	309,03	216,85	ryczałt	97,51
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990048328	52,84	56,02	64,59	43,37	ryczałt	24,42
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990048427	104,18	110,43	122,74	86,74	ryczałt	39,20
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990774821	144,00	152,64	167,21	130,11	ryczałt	40,30
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990775026	185,39	196,52	212,83	173,48	ryczałt	43,62
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990891429	303,36	321,56	340,25	260,22	ryczałt	86,43
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05909990891528	359,94	381,54	401,67	325,28	ryczałt	84,39
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	05906395161096	174,95	185,45	203,19	203,19	ryczałt	5,33
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	05906395161010	32,83	34,80	43,37	43,37	ryczałt	3,20
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	05906395161034	71,84	76,15	88,46	86,74	ryczałt	4,92
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05906395161058	105,88	112,23	126,80	126,80	ryczałt	3,20
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05906395161072	140,65	149,08	165,39	165,39	ryczałt	4,27
Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.	05906395161126	204,12	216,37	235,06	235,06	ryczałt	6,40
Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.	05906395161164	255,15	270,46	290,59	290,59	ryczałt	8,00
<i>Nadroparinum calcicum</i>								
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990075621	67,72	71,78	80,35	43,37	ryczałt	40,18
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990716821	86,18	91,36	101,35	57,83	ryczałt	46,72
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990075720	129,28	137,03	149,34	86,74	ryczałt	65,80
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990716920	164,16	174,01	188,00	115,65	ryczałt	75,55
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990836932	197,24	209,08	225,39	173,48	ryczałt	56,18
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	05909990837038	265,25	281,17	299,22	231,31	ryczałt	73,60

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

b. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 31.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#142	Search: #139 or #140 Filters: from 2021/7/1 - 2024/7/31	140
#141	Search: #139 or #140	1 614
#140	Search: #136 and #138	358
#139	Search: #136 and #137	1 462
#138	Search: ("systematic"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journal] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psycit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract] OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "meta analyz*"[Title/Abstract] OR "meta analyt*"[Title/Abstract] OR "metaanalys*"[Title/Abstract] OR "metaanalyz*"[Title/Abstract] OR "metaanalyt*"[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract] AND "review"[Publication Type]))	958 443
#137	Search: "Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR (("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract])) OR (("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] AND ("blind*"[Title/Abstract] OR "mask*"[Title/Abstract])) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract])	1 792 307
#136	Search: #111 and #135	4 308
#135	Search: #122 or #134	7 579
#134	Search: #123 or #124 or #125 or #126 or #127 or #128 or #129 or #130 or #131 or #132 or #133	976
#133	Search: Fraxodi[tiab]	2
#132	Search: CY216[tiab]	20
#131	Search: CY 216[tiab]	72
#130	Search: Fraxiparine[tiab]	137
#129	Search: Fraxiparin[tiab]	106
#128	Search: Calcium, Nadroparin[tiab]	18
#127	Search: Nadroparin Calcium[tiab]	85
#126	Search: Nadroparine[tiab]	50
#125	Search: Nadroparin[tiab]	504
#124	Search: Nadroparin[All Fields]	784
#123	Search: Nadroparin[MeSH Terms]	517
#122	Search: #112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #117 or #118 or #119 or #120 or #121	6 823
#121	Search: EMT 966[tiab]	1
#120	Search: Clexane[tiab]	153
#119	Search: Neoparin[tiab]	0
#118	Search: EMT 967[tiab]	1
#117	Search: PK10169[tiab]	5
#116	Search: PK 10169[tiab]	38
#115	Search: PK 10,169[tiab]	1
#114	Search: Enoxaparin[tiab]	5 567
#113	Search: Enoxaparin[All Fields]	6 741

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#112	Search: Enoxaparin[MeSH Terms]	4 043
#111	Search: #87 or #92 or #106 or #110	5 483 086
#110	Search: #107 or #108 or #109	36 594
#109	Search: Hypercoagulabilit*[tiab]	6 241
#108	Search: Thrombophilia*[tiab]	7 609
#107	Search: thrombophilia[MeSH Terms]	27 980
#106	Search: #93 or #105	114 830
#105	Search: #100 or #101 or #102 or #103 or #104	102 472
#104	Search: #94 and #95 and #99	11 050
#103	Search: #94 and #95 and #98	429
#102	Search: #95 and #96 and #97	32
#101	Search: #95 and #96	1 946
#100	Search: #94 and #95	101 153
#99	Search: Paroxysmal[tiab]	33 390
#98	Search: Familial[tiab]	127 706
#97	Search: Persistent[tiab]	294 802
#96	Search: Auricular[tiab]	13 432
#95	Search: Fibrillation*[tiab]	128 106
#94	Search: atrial[tiab]	201 148
#93	Search: atrial fibrillation[MeSH Terms]	75 325
#92	Search: #88 or #91	42 457
#91	Search: #2 and #89 and #90	36 332
#90	Search: coronary[tiab]	471 233
#89	Search: acute[tiab]	1 516 263
#88	Search: acute coronary syndrome[MeSH Terms]	21 151
#87	Search: #8 or #15 or #19 or #30 or #40 or #86	5 314 036
#86	Search: #66 and #84 and #85	7
#85	Search: #46 or #53	1 169 454
#84	Search: #67 or #83	181 061
#83	Search: #77 and #82	61 752
#82	Search: #78 or #79 or #80 or #81	1 365 806
#81	Search: Prosthesis[tiab]	78 175
#80	Search: replacement[tiab]	312 046
#79	Search: implant*[tiab]	506 278
#78	Search: transplant*[tiab]	576 905
#77	Search: #57 and #76	128 825
#76	Search: #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75	999 800
#75	Search: Aortic[tiab]	264 380
#74	Search: Pulmonary[tiab]	661 526
#73	Search: Semilunar[tiab]	2 064
#72	Search: mitral[tiab]	82 690
#71	Search: Bicuspid[tiab]	6 529
#70	Search: Tricuspid[tiab]	28 508
#69	Search: Atrioventricular[tiab]	33 772
#68	Search: Heart Valve Prosthesis Implantation[MeSH Terms]	38 549
#67	Search: #54 or #60	158 181
#66	Search: #41 or #65	10 450
#65	Search: #63 and #64	10 367
#64	Search: #61 or #62	128 282
#63	Search: therapy[tiab]	2 444 899
#62	Search: bridging[tiab]	49 967
#61	Search: bridge[tiab]	82 673
#60	Search: #55 and #56 and #59	31 677
#59	Search: #57 or #58	185 841
#58	Search: valvular[tiab]	33 998
#57	Search: valve[tiab]	166 584
#56	Search: disease*[tiab]	5 184 374
#55	Search: heart[tiab]	1 020 404

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#54	Search: valvular heart disease[MeSH Terms]	140 696
#53	Search: #47 or #52	163 931
#52	Search: #48 and #51	159 056
#51	Search: #49 or #50	1 473 711
#50	Search: women[tiab]	1 249 504
#49	Search: woman[tiab]	273 878
#48	Search: pregnant[tiab]	231 910
#47	Search: pregnant woman[MeSH Terms]	15 990
#46	Search: #42 or #43 or #44 or #45	1 181 082
#45	Search: Pregnancies[tiab]	105 870
#44	Search: gestation[tiab]	141 359
#43	Search: pregnancy[tiab]	501 827
#42	Search: pregnancy[MeSH Terms]	1 036 650
#41	Search: Bridging Anticoagulation[tiab]	175
#40	Search: #31 or #36 or #37 or #38 or #39	5 190 747
#39	Search: malignanc*[tiab]	329 568
#38	Search: cancer*[tiab]	2 420 234
#37	Search: tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]	2 154 039
#36	Search: #32 and #35	95 508
#35	Search: #33 or #34	648 450
#34	Search: benign[tiab]	272 806
#33	Search: malignant[tiab]	461 113
#32	Search: neoplas*[tiab]	468 218
#31	Search: neoplasm[MeSH Terms]	3 997 790
#30	Search: #20 or #21 or #29	132 550
#29	Search: #27 and #28	102 782
#28	Search: #24 or #25 or #26	222 972
#27	Search: #22 or #23	440 207
#26	Search: thromboembolism[tiab]	53 306
#25	Search: Phlebothrombos*[tiab]	568
#24	Search: Thrombos*[tiab]	188 216
#23	Search: vein[tiab]	226 670
#22	Search: venous[tiab]	266 313
#21	Search: vein thrombosis[MeSH Terms]	61 267
#20	Search: venous thromboembolism[MeSH Terms]	16 990
#19	Search: #16 or #18	3 960
#18	Search: #13 and #17	3 593
#17	Search: protein c[tiab]	19 371
#16	Search: protein C deficiency[MeSH Terms]	1 625
#15	Search: #9 or #14	3 063
#14	Search: #10 and #13	2 772
#13	Search: #11 or #12	141 759
#12	Search: Deficienc*[tiab]	414 380
#11	Search: Hereditary Thrombophilia[tiab]	515
#10	Search: Protein S[tiab]	20 468
#9	Search: protein S deficiency[MeSH Terms]	1 250
#8	Search: #1 or #7	14 280
#7	Search: #2 and #6	12 595
#6	Search: #3 or #4 or #5	18 452
#5	Search: Anti-Phospholipid[tiab]	1 574
#4	Search: Hughes[tiab]	2 204
#3	Search: antiphospholipid[tiab]	16 356
#2	Search: syndrome[tiab]	1 163 709
#1	Search: Antiphospholipid syndrome[MeSH Terms]	9 609

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 31.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp antiphospholipid syndrome/	21 850
2	syndrome.ti,ab,kw.	1 526 983
3	Antiphospholipid.ti,ab,kw.	24 133
4	ughes.ti,ab,kw.	3 109
5	Anti-Phospholipid.ti,ab,kw.	2 764
6	Anti Phospholipid.ti,ab,kw.	2 764
7	3 or 4 or 5 or 6	29 054
8	2 and 7	19 918
9	exp protein S deficiency/	3 225
10	Protein S.ti,ab,kw.	17 964
11	Hereditary Thrombophilia.ti,ab,kw.	1 027
12	Deficienc*.ti,ab,kw.	543 698
13	11 or 12	544 450
14	10 and 13	4 180
15	exp protein C deficiency/	3 468
16	Protein C.ti,ab,kw.	27 524
17	13 and 16	5 638
18	exp venous thromboembolism/	212 137
19	exp vein thrombosis/	168 387
20	venous.ti,ab,kw.	377 732
21	vein.ti,ab,kw.	324 319
22	Thrombos*.ti,ab,kw.	278 192
23	Phlebothrombos*.ti,ab,kw.	533
24	thromboembolism.ti,ab,kw.	77 979
25	20 or 21	625 386
26	22 or 23 or 24	328 801
27	25 and 26	158 257
28	exp neoplasm/	5 814 711
29	exp malignant neoplasm/	4 465 542
30	neoplas*.ti,ab,kw.	449 577
31	malignant.ti,ab,kw.	614 697
32	benign.ti,ab,kw.	375 746
33	31 or 32	869 290
34	30 and 33	117 782
35	tumor*.ti,ab,kw.	2 514 929
36	cancer*.ti,ab,kw.	3 390 341
37	malignanc*.ti,ab,kw.	517 159
38	30 or 34 or 35 or 36 or 37	5 056 269
39	Bridging Anticoagulation.ti,ab,kw.	286
40	exp pregnancy/	808 152
41	pregnancy.ti,ab,kw.	634 691
42	Pregnancies.ti,ab,kw.	153 380
43	Gestation.ti,ab,kw.	194 740
44	41 or 42 or 43	783 982
45	exp pregnant woman/	122 938
46	pregnant.ti,ab,kw.	311 512
47	woman.ti,ab,kw.	358 008
48	women.ti,ab,kw.	1 713 707
49	47 or 48	2 011 517
50	46 and 49	216 903
51	exp valvular heart disease/	197 083
52	heart.ti,ab,kw.	1 394 293
53	disease*.ti,ab,kw.	6 907 968
54	valve.ti,ab,kw.	229 795
55	valvular.ti,ab,kw.	54 282
56	54 or 55	262 174

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
57	52 and 53 and 56	48 540
58	bridge.ti,ab,kw.	99 579
59	bridging.ti,ab,kw.	57 347
60	therapy.ti,ab,kw.	3 380 610
61	58 or 59	151 754
62	60 and 61	20 288
63	39 or 62	20 435
64	51 or 57	217 720
65	40 or 44 or 45 or 50	1 140 695
66	exp heart valve replacement/	81 800
67	valve.ti,ab,kw.	229 795
68	Atrioventricular.ti,ab,kw.	40 722
69	Tricuspid.ti,ab,kw.	46 250
70	Bicuspid.ti,ab,kw.	9 909
71	mitral.ti,ab,kw.	113 427
72	Semilunar.ti,ab,kw.	1 966
73	Pulmonary.ti,ab,kw.	882 184
74	Aortic.ti,ab,kw.	357 645
75	68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74	1 324 167
76	67 and 75	180 173
77	transplant*.ti,ab,kw.	880 440
78	implant*.ti,ab,kw.	688 727
79	replacement.ti,ab,kw.	417 223
80	Prosthesis.ti,ab,kw.	87 875
81	77 or 78 or 79 or 80	1 923 909
82	76 and 81	93 103
83	64 or 82	266 068
84	63 and 65 and 83	24
85	exp acute coronary syndrome/	80 353
86	acute.ti,ab,kw.	2 113 231
87	coronary.ti,ab,kw.	674 205
88	2 and 86 and 87	62 193
89	exp atrial fibrillation/	143 736
90	atrial.ti,ab,kw.	316 292
91	Fibrillation*.ti,ab,kw.	211 526
92	Auricular.ti,ab,kw.	13 586
93	Persistent.ti,ab,kw.	418 088
94	Familial.ti,ab,kw.	167 591
95	Paroxysmal.ti,ab,kw.	52 027
96	90 and 91	177 445
97	91 and 92	615
98	91 and 92 and 93	32
99	90 and 91 and 94	771
100	90 and 91 and 95	23 053
101	96 or 97 or 98 or 99 or 100	177 843
102	89 or 101	220 992
103	exp thrombophilia/	17 845
104	Thrombophilias.ti,ab,kw.	1 473
105	Hypercoagulabilit*.ti,ab,kw.	10 082
106	103 or 104 or 105	27 346
107	1 or 8	25 735
108	9 or 14	5 356
109	15 or 17	6 817
110	18 or 19 or 27	320 953
111	28 or 29 or 38	6 926 942
112	85 or 88	95 531
113	84 or 102 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112	7 465 302
114	exp enoxaparin/	35 403

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
115	Enoxaparin.ti,ab,kw.	11 152
116	PK 10,169.ti,ab,kw.	2
117	PK 10169.ti,ab,kw.	34
118	PK10169.ti,ab,kw.	5
119	EMT 967.ti,ab,kw.	1
120	Neoparin.ti,ab,kw.	0
121	Clexane.ti,ab,kw.	379
122	EMT 966.ti,ab,kw.	1
123	114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122	36 017
124	exp nadroparin/	5 315
125	Nadroparin.ti,ab,kw.	878
126	Nadroparine.ti,ab,kw.	87
127	Nadroparin Calcium.ti,ab,kw.	139
128	Calcium, Nadroparin.ti,ab,kw.	35
129	Fraxiparin.ti,ab,kw.	140
130	Fraxiparine.ti,ab,kw.	196
131	CY 216.ti,ab,kw.	79
132	CY216.ti,ab,kw.	20
133	Fraxodi.ti,ab,kw.	1
134	124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133	5 465
135	123 or 134	38 868
136	113 and 135	24 779
137	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))) .ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	1 760 665
138	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)) .ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psycit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	987 067
139	136 and 137	4 092
140	136 and 138	1 667
141	139 or 140	4 771
142	141 and 2021:2024.(sa_year).	857

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 31.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Antiphospholipid Syndrome] explode all trees	130
#2	(syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	117 727
#3	(antiphospholipid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	547
#4	(Hughes):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	193
#5	(Anti-Phospholipid):ti,ab,kw	53
#6	#3 or #4 or #5	744
#7	#2 and #6	422
#8	#1 or #7	422
#9	MeSH descriptor: [Protein S Deficiency] explode all trees	7
#10	(Protein S):ti,ab,kw	12 221
#11	(Hereditary Thrombophilia):ti,ab,kw	28
#12	(Deficienc*):ti,ab,kw	30 103
#13	#11 or #12	30 123
#14	#10 and #13	517

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	#9 or #14	517
#16	MeSH descriptor: [Protein C Deficiency] explode all trees	15
#17	(protein c):ti,ab,kw	36 736
#18	#13 and #17	1 420
#19	#16 or #18	1 420
#20	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees	1 330
#21	(venous):ti,ab,kw	33 860
#22	vein	25 681
#23	(Thrombos*):ti,ab,kw	22 533
#24	(Phlebothrombos*):ti,ab,kw	20
#25	(thromboembolism):ti,ab,kw	9 757
#26	#21 or #22	50 747
#27	#23 or #24 or #25	28 532
#28	#26 and #27	14 453
#29	#20 or #28	14 453
#30	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	125 865
#31	(neoplas*):ti,ab,kw	125 351
#32	(malignan*):ti,ab,kw	34 949
#33	(benign):ti,ab,kw	13 289
#34	#32 or #33	44 300
#35	#31 and #34	18 713
#36	(tumor*):ti,ab,kw	86 699
#37	(tumour*):ti,ab,kw	15 302
#38	(cancer*):ti,ab,kw	213 313
#39	(malignanc*):ti,ab,kw	15 228
#40	#30 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39	282 315
#41	(Bridging Anticoagulation):ti,ab,kw	129
#42	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	34 267
#43	(pregnanc*):ti,ab,kw	80 622
#44	(gestation):ti,ab,kw	15 693
#45	#42 or #43 or #44	84 995
#46	MeSH descriptor: [Pregnant Women] explode all trees	1 025
#47	(pregnant):ti,ab,kw	30 909
#48	(woman):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	196 877
#49	#47 and #48	24 931
#50	#46 or #49	24 931
#51	MeSH descriptor: [Heart Valve Diseases] explode all trees	3 253
#52	(heart):ti,ab,kw	18 6751
#53	(disease*):ti,ab,kw	564 777
#54	(valve):ti,ab,kw	10 722
#55	(valvular):ti,ab,kw	2 508
#56	#54 or #55	12 326
#57	#52 and #53 and #56	4 021
#58	(bridge):ti,ab,kw	2 726
#59	(bridging):ti,ab,kw	2 053
#60	(therapy):ti,ab,kw	895 802
#61	#58 or #59	4 604
#62	#60 and #61	2 100
#63	#41 or #62	2 121
#64	#51 or #57	5 945
#65	MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis Implantation] explode all trees	1 434
#66	(Atrioventricular):ti,ab,kw	2 239
#67	(Tricuspid):ti,ab,kw	1 267
#68	(Bicuspid):ti,ab,kw	1 141
#69	(mitral):ti,ab,kw	3 736
#70	(Semilunar):ti,ab,kw	60
#71	(Pulmonary):ti,ab,kw	66 705
#72	(Aortic):ti,ab,kw	12 292

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#73	#66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72	83 389
#74	#54 and #73	7 083
#75	(transplant*):ti,ab,kw	47 860
#76	(implant*):ti,ab,kw	48 132
#77	(replacement):ti,ab,kw	39 075
#78	(Prosthesis):ti,ab,kw	15 997
#79	#75 or #76 or #77 or 78	207 187
#80	#74 and #79	4 040
#81	#64 or #80	7 669
#82	#45 or #50	91 087
#83	#62 and #81 and #82	1
#84	MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	3 138
#85	(acute):ti,ab,kw	177 422
#86	(coronary):ti,ab,kw	69 019
#87	#2 and #85 and #86	8 576
#88	#84 or #87	8 576
#89	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees	7 321
#90	(atrial):ti,ab,kw	22 378
#91	(Fibrillation*):ti,ab,kw	18 900
#92	(Auricular):ti,ab,kw	2 468
#93	(Persistent):ti,ab,kw	27 932
#94	(Familial):ti,ab,kw	4 551
#95	(Paroxysmal):ti,ab,kw	4 283
#96	#90 and #91	16 920
#97	#91 and #92	40
#98	#91 and #92 and #93	7
#99	#91 and #92 and #94	0
#100	#91 and #92 and #95	10
#101	#96 or #97 or #98 or #99 or #100	16 925
#102	#89 or #101	16 925
#103	MeSH descriptor: [Thrombophilia] explode all trees	495
#104	(thrombophili*):ti,ab,kw	632
#105	(Hypercoagulabilit*):ti,ab,kw	488
#106	#103 or #104 or #105	1 319
#107	#8 or #15 or #19 or #29 or #40 or #83 or #88 or #102 or #106	319 383
#108	MeSH descriptor: [Enoxaparin] explode all trees	1 051
#109	Enoxaparin	2 766
#110	(Enoxaparin):ti,ab,kw	2 642
#111	(PK 10,169):ti,ab,kw	0
#112	(PK 10169):ti,ab,kw	8
#113	(PK10169):ti,ab,kw	1
#114	(EMT 967):ti,ab,kw	1
#115	(Neoparin):ti,ab,kw	0
#116	(Clexane):ti,ab,kw	121
#117	(EMT 966):ti,ab,kw	0
#118	#108 or #109 or #110 or #111 or #112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #117	2 794
#119	MeSH descriptor: [Nadroparin] explode all trees	164
#120	Nadroparin	426
#121	(Nadroparin):ti,ab,kw	350
#122	(Nadroparine):ti,ab,kw	19
#123	(Nadroparin Calcium):ti,ab,kw	87
#124	(Calcium, Nadroparin):ti,ab,kw	87
#125	(Fraxiparin):ti,ab,kw	31
#126	(Fraxiparine):ti,ab,kw	86
#127	(CY 216):ti,ab,kw	52
#128	(CY216):ti,ab,kw	14
#129	(Fraxodi):ti,ab,kw	6
#130	#119 or #120 or #121 or #122 or #123 or #124 or #125 or #126 or #127 or #128 or #129	564

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#131	#118 or #130	3 239
#132	#107 and #131	2 063
#133	#132 with Cochrane Library publication date Between Jul 2021 and Jul 2024, in Cochrane Reviews, Trials	232