



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

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

Nr: BOR.434.31.2016

Data ukończenia: styczeń 2017

Wykaz wybranych skrótów

ACC	American College of Cardiology
ACCP	American College of Chest Physician
Agencja / AOTMiT / AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
AHA	American Heart Association
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, czas kaolinowo-kefalinowy, czas krzepnięcia osocza (ang. Activated Partial Thromboplastin Time)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CLI	krytyczne niedokrwienie kończyn (ang. Critical limb ischemia)
CUS	ultrasonograficzny test uciskowy
DAnonVKA	doustne antykoagulanty nie będące antagonistami witaminy K
HAS	Haute Autorité de Santé
HDCz	Heparyny drobnocząsteczkowe
HNF	heparyna niefrakcjonowaną
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
ITT	intention-to-treat
KK	konsultant krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LMWH	Heparyny drobnocząsteczkowe (ang. Low Molecular Weight Heparin)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N/A	nie dotyczy (ang. not applicable)
nd	nie dotyczy
NDA	nowe doustne antykoagulanty
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PO	poziom odpłatności
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyk (ang. risk difference)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
UFH	Heparyna niefrakcjonowana (ang. unfractionated heparin)

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
VKA	Antagoniści witaminy K (ang. vitamin K antagonists)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZP (PE)	zatorowość płucna (ang. Pulmonary Embolism)
ZŻG (DVT)	Zakrzepica żył głębokich (ang. Deep Vein Thrombosis)
ŻChZZ (VTE)	Żyłna choroba zakrzepowo zatorowa (ang. Venous Thromboembolism)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Informacje o zleceniu	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Technologia oceniania	9
2.1.1. Informacje podstawowe	9
2.1.2. Analiza wskazań rejestracyjnych	16
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	16
2.2. Problem zdrowotny	21
2.2.1. Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne	21
2.2.2. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	22
2.2.3. Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w ortopedii	27
2.2.4. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży	28
2.2.5. Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)	31
2.3. Technologie alternatywne	32
2.4. Opinie eksperckie	35
2.4.1. Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne	35
2.4.2. Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej)	39
2.4.3. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży	42
2.4.4. Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)	45
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	49
2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	54
3. Wskazanie dowodów naukowych	54
3.1. Analiza kliniczna: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne	54
3.1.1. Metodologia analizy klinicznej	54
3.1.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	55
3.2. Analiza kliniczna: unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej)	59
3.2.1. Metodologia analizy klinicznej	59
3.3. Analiza kliniczna: profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży	60

3.3.1.	Metodologia analizy klinicznej	60
3.3.2.	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	62
3.4.	Analiza kliniczna: krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)	67
3.4.1.	Metodologia analizy klinicznej	67
3.5.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL	69
3.5.1.	Dalteparinum natrium (ChPL Fragmin 2016)	69
3.5.1.	Enoxaparinum natrium (ChPL Clexane 2015)	71
3.5.2.	Nadroparinum natrium	75
4.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	78
4.1.	Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym	85
5.	Kluczowe informacje i wnioski	86
6.	Źródła	90
7.	Załączniki	92
7.1.	Strategie wyszukiwania Agencji	92
7.2.	Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	97
7.3.	Wykaz publikacji opisujących opisów przypadków dla wskazania: profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL ..	100
7.4.	Wcześniejsze opracowania Agencji	100

1. Informacje o zleceniu

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

2016-04-01

PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancje czynne dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum:

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
<ul style="list-style-type: none"> • Dalteparinum natrium • Enoxaparinum natrium • Nadroparinum calcicum 	Roztwór do wstrzykiwań	<ul style="list-style-type: none"> • terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; • unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; • profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL; • krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: **dalteparinum natrium**, **enoxaparinum natrium**, **nadroparinum calcicum**, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776412
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776511
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990949410
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990949519
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990949618
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990958818
Enoxaparinum natricum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990048328
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990048427
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990774821
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990774920
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990775026
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990891429
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990891528
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990075621
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990075720
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990075829
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990716821
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990716920
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990836932
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990837038
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990837137

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Dalteparinum natricum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	
Enoxaparinum natricum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	Sanofi-Aventis France 82, Avenue Raspail 94250 Gentilly Francja
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	Aventis Pharma Limited One Onslow Street Guildford, Surrey GU1 4YS Wielka Brytania
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS Wielka Brytania
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

- skuteczności klinicznej i praktycznej,
- bezpieczeństwa stosowania,
- relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum, w następujących wskazaniach pozarejestracyjnych:

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

Dodatkowe informacje:

W ocenianych wskazaniach pozarejestracyjnych przedmiotowe substancje czynne były dotychczas pięciokrotnie przedmiotem oceny Agencji:

1. Raport Nr: AOTM-BP-434-9-2014. „Fragmin (Dalteparinum natriicum), Clexane, Clexane forte (Enoxaparinum natriicum), Fraxiparine, Fraxodi (Nadroparinum calcicum), we wskazaniach: Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej); Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze). Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego”, Warszawa, 8 stycznia 2015 r.
2. Raport skrócony nr: AOTM-DS-434-8/2013. „Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL – produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne”, Warszawa, grudzień 2013 r.
3. Raport skrócony nr: AOTM-DS-434-17/2013. „Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum we wskazaniach:

Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo zatorowej)", Warszawa, styczeń 2013 r.

4. Raport skrócony nr: AOTM-DS-434-4/2013. „Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL – produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży”, Warszawa, styczeń 2013 r.
5. Raport skrócony nr: AOTM-DS-434-11/2013. „Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)", Warszawa, styczeń 2013 r.

Powyższe opracowania stanowią załączniki do niniejszego opracowania.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014: „Fragmin (Dalteparinum natriicum), Clexane, Clexane forte (Enoxaparinum natriicum), Fraxiparine, Fraxodi (Nadroparinum calcicum), we wskazaniach: Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej); Profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze). Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego”, Warszawa, 8 stycznia 2015 r.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych w dziedzinach: angiologii, chirurgii naczyniowej, chirurgii ogólnej, kardiochirurgii, kardiologii, ortopedii i traumatologii narządu ruchu, położnictwa i ginekologii oraz do eksperta w dziedzinie angiologii. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano 3 opinie eksperckie w przedmiotowej sprawie.

Wystąpiono również do NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów refundacji substancji czynnych: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie (pismo znak: DGL.036.99.2016 2016.12648.MB z 16.12.2016 r.).

2.1. Technologia oceniania

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższych tabelach zestawiono dane dotyczące ocenianych interwencji na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego dla produktów zawierających substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej interwencji – dalteparinum natriicum (ChPL Fragmin 2016).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	dalteparinum natriicum
Kod ATC	B01A B04
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwzakrzepowe, heparyna i pochodne
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań.
Droga podania	Podanie podskórne, dożylnie lub infuzja dożylna. Produktu FRAGMIN nie należy podawać domięśniowo.

Kategoria	Opis										
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt FRAGMIN jest lekiem przeciwzakrzepowym, zawierającym dalteparynę sodową będącą heparyną drobnocząsteczkową o masie cząsteczkowej 6 000, uzyskiwaną ze śluzówki jelita świńskiego. Przeciwzakrzepowy wpływ dalteparyny sodowej zależy od jej zdolności nasilenia hamującego działania antytrombiny (AT) na aktywność czynnika Xa i trombinę. Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Produkt FRAGMIN słabiej wpływa na czynność płytek krwi i ich adhezję niż heparyna, zatem wywiera mniejszy wpływ na pierwotną hemostazę. Uważa się, że niektóre przeciwzakrzepowe właściwości dalteparyny sodowej wynikają z jej wpływu na ścianę naczyń lub układ f brynolizy.</p>										
Dawkowanie	<p>Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich.</p> <p>Produkt FRAGMIN może być podawany podskórnie w jednej lub dwóch dawkach na dobę.</p> <p>W trakcie terapii produktem FRAGMIN można rozpocząć równoczesne podawanie antagonistów witaminy K. Produkt FRAGMIN podaje się do czasu, kiedy stężenia czynników kompleksu protrombiny (czynniki: II, VII, IX, X) zmniejszą się do stężenia terapeutycznego. Następuje to zazwyczaj po około 5 dniach skojarzonego leczenia. Możliwe jest leczenie ambulatoryjne z zastosowaniem takich samych dawek, jak stosowane w szpitalu.</p> <p><u>Podawanie raz na dobę.</u> Dawka 200 j.m./ kg mc. podskórnie jeden raz na dobę. Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego nie jest konieczne. Nie należy stosować pojedynczej dawki dobowej większej niż 18 000 j.m.</p> <p>Dawkowanie z ampułko-strzykawki jednorazowego użytku można ustalić na podstawie poniższej tabeli.</p> <table border="1" data-bbox="403 772 916 963"> <thead> <tr> <th>Masa ciała (kg)</th> <th>Dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>46 – 56</td> <td>10 000 j.m.</td> </tr> <tr> <td>57 – 68</td> <td>12 500 j.m.</td> </tr> <tr> <td>69 – 82</td> <td>15 000 j.m.</td> </tr> <tr> <td><u>83 i więcej</u></td> <td><u>18 000 j.m.</u></td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Podawanie dwa razy na dobę.</u> Alternatywnie można zastosować dawkę 100 j.m./ kg mc. podskórnie dwa razy na dobę. Na ogół nie jest konieczne monitorowanie działania przeciwzakrzepowego, jednak należy je rozważyć u szczególnych pacjentów (patrz punkt 4.4). Krew należy pobierać w chwili występowania maksymalnego stężenia produktu w osoczu (po 3 do 4 godzin od wykonania zastrzyku podskórnego). Zalecane maksymalne stężenia w osoczu zawierają się w przedziale od 0,5 do 1,0 j.m. anty-Xa/ml.</p> <p>Zapobieganie krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek</p> <p>Produkt FRAGMIN należy podawać dożylnie, wybierając najwłaściwszy z niżej opisanych schematów dawkowania.</p> <p>- Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek lub pacjenci bez stwierdzonego zwiększonego ryzyka krwawienia – U tych pacjentów konieczne są zazwyczaj niewielkie zmiany dostosowujące dawkę, dlatego u większości z nich nie jest wymagane częste monitorowanie aktywności anty-Xa. Zalecane dawki zazwyczaj powodują uzyskanie w trakcie dializy aktywności od 0,5 do 1,0 j.m. anty-Xa/ml.</p> <p>- Hemodializa i hemofiltracja trwające nie dłużej niż 4 godziny: początkowo jednorazowo dożylnie 30 do 40 j.m./ kg mc., a następnie w postaci wlewu dożylnego z szybkością 10 do 15 j.m./ kg mc./godzinę lub pojedynczą dawkę dożylną 5 000 j.m.</p> <p>- Hemodializa i hemofiltracja trwająca ponad 4 godziny: jednorazowo dożylnie 30 do 40 j.m./ kg mc., po czym stosuje się wlew dożylny z szybkością od 10 do 15 j.m./ kg mc./godzinę.</p> <p>- Pacjenci z ostrą niewydolnością nerek lub pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia</p> <p>U pacjentów poddawanych hemodializie w przebiegu ostrej niewydolności nerek stosuje się mniejszy zakres dawek niż u pacjentów hemodializowanych długotrwale, dlatego należy u nich systematycznie kontrolować aktywność anty-Xa. Zalecane stężenie w osoczu zawiera się w przedziale od 0,2 do 0,4 j.m. anty-Xa/ml.</p> <p>Jednorazowa początkowa dawka dożylna 5 do 10 j.m./ kg mc., a następnie wlew dożylny z szybkością 4 do 5 j.m./kg mc./godzinę.</p> <p>Profilaktyka przeciwzakrzepowa związana z zabiegami chirurgicznymi</p> <p>Produkt FRAGMIN należy podawać podskórnie. Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego na ogół nie jest konieczne. W przypadku monitorowania, krew należy pobierać w chwili osiągnięcia maksymalnego stężenia produktu w osoczu (po 3 do 4 godzin od wykonania zastrzyku podskórnego). Zalecane dawki na ogół powodują uzyskanie maksymalnej aktywności w osoczu zawierającej się w przedziale od 0,1 do 0,4 j.m. anty-Xa/ml.</p> <p><u>Ogólne zabiegi chirurgiczne.</u> Należy wybrać właściwe dawkowanie spośród podanych poniżej.</p> <p>- Pacjenci narażeni na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych: 2 500 j.m. podskórnie na 2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym oraz 2 500 j.m. podskórnie każdego ranka po zabiegu do momentu uruchomienia pacjenta (na ogół produkt podaje się przez 5 do 7 dni lub dłużej).</p> <p>- Pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. z chorobą nowotworową): Podawać produkt FRAGMIN do momentu uruchomienia pacjenta (na ogół przez 5 do 7 dni lub dłużej).</p>	Masa ciała (kg)	Dawka	46 – 56	10 000 j.m.	57 – 68	12 500 j.m.	69 – 82	15 000 j.m.	<u>83 i więcej</u>	<u>18 000 j.m.</u>
Masa ciała (kg)	Dawka										
46 – 56	10 000 j.m.										
57 – 68	12 500 j.m.										
69 – 82	15 000 j.m.										
<u>83 i więcej</u>	<u>18 000 j.m.</u>										

Kategoria	Opis																					
	<p>1. <u>Początek podawania produktu w dniu poprzedzającym zabieg chirurgiczny</u>: 5 000 j.m. podskórnie w godzinach wieczornych przed zabiegiem. Po zabiegu podawać 5 000 j.m. podskórnie co wieczór.</p> <p>2. <u>Początek podawania produktu w dniu zabiegu chirurgicznego</u>: 2 500 j.m. podskórnie w ciągu 2 godzin przed zabiegiem chirurgicznym oraz 2 500 j.m. podskórnie 8 do 12 godzin później, jednak nie wcześniej niż po 4 godzinach od zakończenia zabiegu. Po zabiegu, począwszy od następnego dnia podawać 5 000 j.m. podskórnie codziennie rano.</p> <p><u>Zabieg ortopedyczny (na przykład zabieg wymiany stawu biodrowego)</u>. Podawać produkt FRAGMIN przez okres do 5 tygodni po zabiegu, wybierając jeden z podanych poniżej sposobów leczenia.</p> <p>1. <u>Początek podawania produktu przed zabiegiem</u> – wieczór przed zabiegiem: 5 000 j.m. podskórnie wieczorem przed zabiegiem chirurgicznym. Po zabiegu 5 000 j.m. podskórnie co wieczór.</p> <p>2. <u>Początek podawania produktu przed zabiegiem</u> – dzień zabiegu: 2 500 j.m. podskórnie w ciągu 2 godzin przed zabiegiem oraz 2 500 j.m. podskórnie 8 do 12 godzin później, jednak nie wcześniej niż po 4 godzinach od zakończenia zabiegu. Począwszy od dnia następującego po zabiegu codziennie 5 000 j.m. podskórnie.</p> <p>3. <u>Początek podawania produktu po zabiegu</u>: 2 500 j.m. podskórnie po 4 do 8 godzin od zabiegu, jednak nie wcześniej niż po 4 godzinach od jego zakończenia. Począwszy od dnia następującego po zabiegu codziennie 5 000 j.m. podskórnie.</p> <p>Profilaktyka ostrej zakrzepicy żył głębokich u chorych unieruchomionych z przyczyn medycznych Zalecana dawka dalteparyny sodowej wynosi 5000 j.m. raz dziennie. Leczenie dalteparyną sodową prowadzi się do końca okresu unieruchomienia pacjenta do 14 dni lub dłużej. Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego na ogół nie jest konieczne.</p> <p>Okres podawania: Profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów ze znacząco zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, czasowo unieruchomionych z powodu ciężkiej choroby, takiej jak niewydolność serca, niewydolność oddechowa lub ciężkie zakażenie powinna być prowadzona do momentu całkowitego uruchomienia pacjenta. Okres stosowania jest określany w zależności od stanu pacjenta i zazwyczaj wynosi 14 dni.</p>																					
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nr</th> <th>Dawka/Objętość</th> <th>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</th> <th>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>2 500 j.m. anty Xa/0,2 ml</td> <td rowspan="2">03.07.1998</td> <td rowspan="7">29.10.2008</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>5 000 j.m. anty Xa/0,2 ml</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>7 500 j.m. anty Xa/0,3 ml</td> <td rowspan="5">27.09.2002</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>10 000 j.m. anty Xa/0,4 ml</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>12 500 j.m. anty Xa/0,5 ml</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>15 000 j.m. anty Xa/0,6 ml</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>18 000 j.m. anty Xa/0,72 ml</td> </tr> </tbody> </table>	Nr	Dawka/Objętość	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	1	2 500 j.m. anty Xa/0,2 ml	03.07.1998	29.10.2008	2	5 000 j.m. anty Xa/0,2 ml	3	7 500 j.m. anty Xa/0,3 ml	27.09.2002	4	10 000 j.m. anty Xa/0,4 ml	5	12 500 j.m. anty Xa/0,5 ml	6	15 000 j.m. anty Xa/0,6 ml	7	18 000 j.m. anty Xa/0,72 ml
Nr	Dawka/Objętość	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia																			
1	2 500 j.m. anty Xa/0,2 ml	03.07.1998	29.10.2008																			
2	5 000 j.m. anty Xa/0,2 ml																					
3	7 500 j.m. anty Xa/0,3 ml	27.09.2002																				
4	10 000 j.m. anty Xa/0,4 ml																					
5	12 500 j.m. anty Xa/0,5 ml																					
6	15 000 j.m. anty Xa/0,6 ml																					
7	18 000 j.m. anty Xa/0,72 ml																					

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej interwencji – enoxaparinum natrium (ChPL CLEXANE 2015).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	enoxaparinum natrium
Kod ATC	B 01AB 05
Grupa farmakoterapeutyczna	heparyna i pochodne
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań.
Droga podania	<p>- <u>Wstrzyknięcie podskórne</u>. Enoksaparynę podaje się we wstrzyknięciach podskórnych (w celu zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej, w leczeniu zawału serca bez załamka Q i w leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST).</p> <p>- <u>Szybkie wstrzyknięcie dożyłne (bolus)</u>. W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, leczenie należy rozpocząć pojedynczym szybkim wstrzyknięciem dożylnym (bolus), po którym natychmiast następuje wstrzyknięcie podskórne.</p> <p>- <u>Wstrzyknięcie do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego</u>. W celu zapobiegania tworzeniu się pozaustrojowych skrzepów podczas hemodializy, enoksaparynę podaje się we wstrzyknięciach do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.</p> <p>- Enoksaparyny <u>nie wolno podawać domięśniowo</u>.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Enoksaparyna jest heparyną o małej masie cząsteczkowej (drobnocząsteczkową) wynoszącej przeciętnie około 4500 daltonów. Oczyszczona in vitro enoksaparyna wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi (anty-Xa) (około 100 j.m./mg) i małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) lub przeciwtrombinową (około 28 j.m./mg). Te aktywności przeciwzakrzepowe są pośredniczone przez antytrombinę III (ATIII), powodując u ludzi działanie przeciwzakrzepowe.</p> <p>Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne enoksaparyny zostały zidentyfikowane w badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów, a także w modelach nieklinicznych.</p>

Kategoria	Opis
	<p>Obejmują one zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (ang. Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebrand'a (ang. von Willebrand factor, AWF) ze śródbłonki naczyniowego do krwioobiegu. Wiadomo, że czynniki te przyczyniają się do ogólnego działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny.</p>
Dawkowanie	<p>Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, zabiegom w chirurgii ogólnej i onkologicznej.</p> <p>U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (np. po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej), zalecana dawka enoksaparyny to 20 mg podskórnie raz na dobę. Zwykle leczenie enoksaparyną trwa od 7 do 10 dni. U niektórych pacjentów czas leczenia może być dłuższy. W takim przypadku, enoksaparynę należy podawać dopóki istnieje zwiększone ryzyko zakrzepów i zatorów żylnych oraz do czasu uruchomienia pacjenta.</p> <p>U pacjentów poddawanych ogólnym zabiegom chirurgicznym pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać 2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym.</p> <p>U pacjentów z dużym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (np. przed chirurgicznym zabiegiem ortopedycznym), zalecana dawka enoksaparyny to 40 mg podskórnie raz na dobę, pierwsza dawka 12 godzin przed zabiegiem.</p> <p>Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, włącznie z ostrą niewydolnością serca, ostrą niewydolnością oddechową, ciężkimi infekcjami, a także zaostrzeniem chorób reumatycznych powodujących unieruchomienie pacjenta (dotyczy dawki 40 mg/0,4 ml).</p> <p>Zalecana dawka enoksaparyny to 40 mg podskórnie raz na dobę.</p> <p>Leczenie enoksaparyną trwa co najmniej 6 dni i powinno być kontynuowane do czasu pełnego uruchomienia pacjenta. Nie należy stosować produktu leczniczego dłużej niż 14 dni.</p> <p>Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną.</p> <p>Enoksaparynę można podawać podskórnie, zarówno raz na dobę w dawce 1,5 mg/kg mc., jak i 2 razy na dobę w dawce 1 mg/kg mc. Zalecana dawka u pacjentów z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi to 1 mg/kg mc. podskórnie 2 razy na dobę.</p> <p>Zwykle leczenie trwa przynajmniej 5 dni. Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć, gdy jest to właściwe, a leczenie enoksaparyną należy kontynuować do chwili osiągnięcia skuteczności przeciwzakrzepowej.</p> <p>Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA).</p> <p>Zalecana dawka enoksaparyny to 1 mg/kg mc. podskórnie co 12 godzin, jednocześnie z doustnie podanym kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce od 100 do 325 mg raz na dobę. U tych pacjentów enoksaparynę należy stosować przez co najmniej 2 dni i leczenie należy kontynuować do osiągnięcia jego celu. Zwykle leczenie trwa od 2 do 8 dni.</p> <p>Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w tym pacjentów, którzy będą leczeni zachowawczo albo, którzy będą później poddani przezskórnej angioplastyce wieńcowej (dotyczy dawki 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml)</p> <p>Zalecana dawka enoksaparyny to 30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, podskórnie 1 mg/kg mc., a następnie 1 mg/kg mc. podskórnie co 12 godzin (w odniesieniu do dwóch pierwszych dawek maksymalnie po 100 mg podskórnie, następnie dawki 1 mg/kg mc. podskórnie). Dawkowanie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat – patrz punkt 4.2.</p> <p>Podczas jednoczesnego stosowania z leczeniem trombolitycznym (o swoistym działaniu na fibrynę lub bez swoistego działania na fibrynę), enoksaparynę należy podać w okresie od 15 minut przed do 30 minut po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego. Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać kwas acetylosalicylowy natychmiast po rozpoznaniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST tak długo, dopóki nie wystąpią przeciwwskazania (produkt leczniczy podaje się w dawce od 75 mg do 325 mg raz na dobę).</p> <p>Leczenie enoksaparyną może trwać 8 dni lub może być prowadzone do momentu opuszczenia szpitala przez pacjenta.</p> <p>Zalecenia dotyczące pacjentów poddawanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej: jeżeli ostatnią dawkę enoksaparyny podano podskórnie mniej niż 8 godzin przed momentem wypełnienia balonika, ponad 8 godzin przed wypełnieniem balonika, należy podać enoksaparynę w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 0,3 mg/kg mc.</p> <p>Zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.</p> <p>Zalecana dawka enoksaparyny równoważna 1 mg/kg mc. podawana do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego na początku dializy wystarcza zwykle na 4 godzinną dializę.</p> <p>Jeśli zostaną znalezione pierścienie fibrynowe np. po dłuższej niż zwykle dializie, można podać dodatkową dawkę od 0,5 mg do 1 mg/kg mc.</p> <p>U pacjentów z dużym ryzykiem krwawień, należy zmniejszyć dawkę do 0,5 mg/kg mc. w przypadku stosowania podwójnego dostępu naczyniowego lub do 0,75 mg/kg mc., jeśli dostęp naczyniowy jest pojedynczy.</p>

Kategoria	Opis																
	<p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku. W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat), nie należy stosować początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus). Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki 0,75 mg/kg mc. podskórnie co 12 godzin (maksymalnie po 75 mg podskórnie w odniesieniu do pierwszych dwóch dawek, a następnie 0,75 mg/kg mc. podskórnie w odniesieniu do pozostałych dawek).</p> <p>W odniesieniu do innych wskazań, zmniejszenie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2).</p> <p>Dzieci i młodzież. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny u dzieci.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek. (Patrz punkty 4.4 oraz 5.2).</p> <p>Ciężkie zaburzenia czynności nerek. Ze względu na znacznie zwiększone stężenie enoksaparyny w surowicy krwi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej grupie pacjentów, zgodnie z podanymi poniżej tabelami.</p> <p>Zaleca się wprowadzenie następujących zmian podczas stosowania leczniczych dawek enoksaparyny:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawkowanie standardowe</th> <th>Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mg/kg mc. podskórnie dwa razy na dobę</td> <td>1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>1,5 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę</td> <td>1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Leczenie świeżego zawału mięśniowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów <75 lat</i></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, 1 mg/kg mc. podskórnie, a następnie 1 mg/kg mc. podskórnie dwa razy na dobę (maksymalnie po 100 mg w odniesieniu do każdej z dwóch pierwszych dawek podanych podskórnie)</td> <td>30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, 1 mg/kg mc. podskórnie a następnie 1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę (maksymalnie 100 mg w odniesieniu do pierwszej dawki podanej podskórnie)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Leczenie świeżego zawału mięśniowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat)</i></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>0,75 mg/kg mc. podskórnie dwa razy na dobę bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) (maksymalnie po 75 mg w odniesieniu do każdej z dwóch pierwszych dawek podanych podskórnie)</td> <td>1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) (maksymalnie 100 mg w odniesieniu do pierwszej dawki podanej podskórnie)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zaleca się wprowadzenie następujących zmian podczas stosowania profilaktycznych dawek enoksaparyny:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawkowanie standardowe</th> <th>Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40 mg podskórnie raz na dobę</td> <td>20 mg podskórnie raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>20 mg podskórnie raz na dobę</td> <td>20 mg podskórnie raz na dobę</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zalecane modyfikacje dawkowania nie odnoszą się do pacjentów ze wskazaniem do hemodializy.</p> <p>Umiarkowane lub łagodne zaburzenia czynności nerek. Chociaż nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) i łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, jednak wskazane jest prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tych pacjentów podczas leczenia enoksaparyną.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu braku badań klinicznych należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Masa ciała. Zmniejszenie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów otyłych lub o małej masie ciała (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).</p> <p>Znieczulenie podpajęczynówkowe i (lub) znieczulenie zewnątrzoponowe. U pacjentów poddawanych znieczuleniu podpajęczynówkowemu i (lub) zewnątrzoponowemu należy zachować szczególną ostrożność. Może być konieczna zmiana dawkowania (patrz punkt 4.4).</p>	Dawkowanie standardowe	Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek	1 mg/kg mc. podskórnie dwa razy na dobę	1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę	1,5 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę	1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę	30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, 1 mg/kg mc. podskórnie, a następnie 1 mg/kg mc. podskórnie dwa razy na dobę (maksymalnie po 100 mg w odniesieniu do każdej z dwóch pierwszych dawek podanych podskórnie)	30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, 1 mg/kg mc. podskórnie a następnie 1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę (maksymalnie 100 mg w odniesieniu do pierwszej dawki podanej podskórnie)	0,75 mg/kg mc. podskórnie dwa razy na dobę bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) (maksymalnie po 75 mg w odniesieniu do każdej z dwóch pierwszych dawek podanych podskórnie)	1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) (maksymalnie 100 mg w odniesieniu do pierwszej dawki podanej podskórnie)	Dawkowanie standardowe	Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek	40 mg podskórnie raz na dobę	20 mg podskórnie raz na dobę	20 mg podskórnie raz na dobę	20 mg podskórnie raz na dobę
Dawkowanie standardowe	Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek																
1 mg/kg mc. podskórnie dwa razy na dobę	1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę																
1,5 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę	1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę																
30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, 1 mg/kg mc. podskórnie, a następnie 1 mg/kg mc. podskórnie dwa razy na dobę (maksymalnie po 100 mg w odniesieniu do każdej z dwóch pierwszych dawek podanych podskórnie)	30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, 1 mg/kg mc. podskórnie a następnie 1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę (maksymalnie 100 mg w odniesieniu do pierwszej dawki podanej podskórnie)																
0,75 mg/kg mc. podskórnie dwa razy na dobę bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) (maksymalnie po 75 mg w odniesieniu do każdej z dwóch pierwszych dawek podanych podskórnie)	1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) (maksymalnie 100 mg w odniesieniu do pierwszej dawki podanej podskórnie)																
Dawkowanie standardowe	Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek																
40 mg podskórnie raz na dobę	20 mg podskórnie raz na dobę																
20 mg podskórnie raz na dobę	20 mg podskórnie raz na dobę																
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia	<p><u>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Clexane, 100 mg/ml (20 mg/0,2 ml i 40 mg/0,4 ml): 30 październ ka 1990 - Clexane, 100 mg/ml (60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml i 100 mg/1 ml): 8 marca 2013 <p><u>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Clexane, 100 mg/ml (20 mg/0,2 ml i 40 mg/0,4 ml): 30 październ ka 1990 - Clexane, 100 mg/ml (60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml i 100 mg/1 ml): 8 marca 2013 																

Tabela 3. Charakterystyka ocenianej interwencji – nadroparinum calcicum (ChPL Fraxiparine 2014).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	nadroparinum calcicum
Kod ATC	B 01 AB 06
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwzakrzepowe; heparyna i pochodne
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań.

Kategoria	Opis																																							
Droga podania	Produkt leczniczy do podawania podskórnego i dożylnego.																																							
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt leczniczy Fraxiparine zawiera nadroparynę wapniową, która jest heparyną drobnocząsteczkową otrzymaną przez depolimeryzację standardowej heparyny. Składa się ona z gl kozaminoglikanów o średniej masie cząsteczkowej 4 300 daltonów (75-95% około 2000-8000 daltonów). Charakteryzuje się dużą aktywnością anty-Xa (w zakresie 95-130 j.m. AXa/mg) i małą aktywnością anty-IIa (< 40 j.m. Alla/mg). Stosunek pomiędzy tymi dwiema aktywnościami waha się pomiędzy 2,5 i 4,0.</p> <p>Produkt leczniczy Fraxiparine działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.</p> <p>Produkt leczniczy Fraxiparine w porównaniu do standardowej heparyny posiada większą aktywność fibrynolityczną, wywołuje mniej interakcji z płytkami krwi, i podawany w zwykłych dawkach nie zmienia znacząco wyników badań krzepnięcia. Ponadto, dzięki mniejszemu wiązaniu się z komórkami śródbłonna ma dłuższy okres półtrwania i dłuższą osoczną aktywność anty-Xa.</p>																																							
Dawkowanie	<p>Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej:</p> <p>- Zabieg chirurgiczny: Produkt leczniczy Fraxiparine należy podawać podskórną, raz na dobę w dawce 0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa), przez co najmniej 7 dni. Pierwszą dawkę należy podać od 2 do 4 godzin przed zabiegiem. We wszystkich przypadkach należy utrzymywać profilaktykę przez okres występowania ryzyka, co najmniej od momentu uruchomienia pacjenta.</p> <p>- Ortopedyczny zabieg chirurgiczny: Produkt leczniczy Fraxiparine należy podawać podskórną. Pierwszą dawkę podaje się 12 godzin przed zabiegiem, drugą 12 godzin po jego zakończeniu. Te i kolejne dawki podawane raz na dobę należy dostosować do masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższej tabeli, którą sporządzono w oparciu o przelicznik 38 j.m. anty-Xa/kg mc., zwiększony o 50% od czwartego dnia po zabiegu. Stosowanie produktu leczniczego należy kontynuować przez co najmniej 10 dni. We wszystkich przypadkach należy utrzymywać profilaktykę przez okres występowania ryzyka, co najmniej od momentu uruchomienia pacjenta.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Ortopedyczny zabieg chirurgiczny</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Masa ciała</th> <th colspan="2">Dawka produktu leczniczego Fraxiparine podawana raz na dobę</th> </tr> <tr> <th>Od okresu przed zabiegiem do 3 dnia po zabiegu</th> <th>Od 4 dnia po zabiegu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 50 kg</td> <td>0,2 ml (1 900 j.m. anty-Xa)</td> <td>0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)</td> </tr> <tr> <td>50-69 kg</td> <td>0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)</td> <td>0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)</td> </tr> <tr> <td>> 70 kg</td> <td>0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)</td> <td>0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Pacjenci nie poddawani zabiegom chirurgicznym w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych: Produkt leczniczy Fraxiparine należy podawać podskórną. Dawkę należy dostosować do masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższej tabeli:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Profilaktyka u pacjentów nie poddawanych zabiegom chirurgicznym</th> </tr> <tr> <th>Masa ciała pacjenta (kg)</th> <th>Dawka produktu leczniczego Fraxiparine co 24 godziny</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><70 kg</td> <td>0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)</td> </tr> <tr> <td>> 70 kg</td> <td>0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Czas trwania profilaktyki należy ustalić w oparciu o ocenę ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego.</p> <p>Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy:</p> <p>Dawkę należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta, z uwzględnieniem warunków technicznych hemodializy. Produkt leczniczy Fraxiparine podaje się zazwyczaj w jednorazowej dawce do linii tętniczej zestawu hemodializacyjnego na początku zabiegu. U pacjentów bez zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia dawkę początkową należy dostosować do masy ciała, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższej tabeli:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy</th> </tr> <tr> <th>Masa ciała pacjenta (kg)</th> <th>Dawka produktu leczniczego Fraxiparine podawana na początku hemodializy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 50</td> <td>0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)</td> </tr> <tr> <td>50-69</td> <td>0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)</td> </tr> <tr> <td>> 70</td> <td>0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)</td> </tr> </tbody> </table> <p>U pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia, dawkę ustaloną w oparciu o masę ciała należy zmniejszyć o połowę.</p> <p>W przypadku zabiegów trwających dłużej niż 4 godziny podczas zabiegu można podać dodatkową mniejszą dawkę produktu leczniczego Fraxiparine.</p> <p>Dawki produktu leczniczego Fraxiparine podawane przed kolejnymi zabiegami hemodializy należy dostosować w oparciu o wynik uzyskany po jego podaniu w czasie poprzedniego zabiegu.</p> <p>Leczenie zakrzepicy żył głębokich z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez zatorowości: Produkt leczniczy Fraxiparine należy podawać podskórną, dwa razy na dobę (co 12 godzin), zazwyczaj przez okres 10 dni. Dawkę należy dostosować do masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższej tabeli, którą sporządzono w oparciu o przelicznik 86 j.m. anty-Xa/kg mc.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej</th> </tr> <tr> <th>Masa ciała pacjenta (kg)</th> <th>Dawka produktu leczniczego Fraxiparine do podania co 12 godzin</th> </tr> </thead> <tbody> </tbody> </table>	Ortopedyczny zabieg chirurgiczny			Masa ciała	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine podawana raz na dobę		Od okresu przed zabiegiem do 3 dnia po zabiegu	Od 4 dnia po zabiegu	< 50 kg	0,2 ml (1 900 j.m. anty-Xa)	0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)	50-69 kg	0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)	> 70 kg	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)	Profilaktyka u pacjentów nie poddawanych zabiegom chirurgicznym		Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine co 24 godziny	<70 kg	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)	> 70 kg	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)	Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy		Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine podawana na początku hemodializy	< 50	0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)	50-69	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)	> 70	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)	Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej		Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine do podania co 12 godzin
Ortopedyczny zabieg chirurgiczny																																								
Masa ciała	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine podawana raz na dobę																																							
	Od okresu przed zabiegiem do 3 dnia po zabiegu	Od 4 dnia po zabiegu																																						
< 50 kg	0,2 ml (1 900 j.m. anty-Xa)	0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)																																						
50-69 kg	0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)																																						
> 70 kg	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)																																						
Profilaktyka u pacjentów nie poddawanych zabiegom chirurgicznym																																								
Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine co 24 godziny																																							
<70 kg	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)																																							
> 70 kg	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)																																							
Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy																																								
Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine podawana na początku hemodializy																																							
< 50	0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)																																							
50-69	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)																																							
> 70	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)																																							
Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej																																								
Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine do podania co 12 godzin																																							

Kategoria	Opis																																
	<table border="1"> <tr><td>< 50</td><td>0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)</td></tr> <tr><td>50-59</td><td>0,5 ml (4 750 j.m. anty-Xa)</td></tr> <tr><td>60-69</td><td>0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)</td></tr> <tr><td>70-79</td><td>0,7 ml (6 650 j.m. anty-Xa)</td></tr> <tr><td>80-89</td><td>0,8 ml (7 600 j.m. anty-Xa)</td></tr> <tr><td>>90</td><td>0,9 ml (8 550 j.m. anty-Xa)</td></tr> </table>	< 50	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)	50-59	0,5 ml (4 750 j.m. anty-Xa)	60-69	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)	70-79	0,7 ml (6 650 j.m. anty-Xa)	80-89	0,8 ml (7 600 j.m. anty-Xa)	>90	0,9 ml (8 550 j.m. anty-Xa)																				
< 50	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)																																
50-59	0,5 ml (4 750 j.m. anty-Xa)																																
60-69	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)																																
70-79	0,7 ml (6 650 j.m. anty-Xa)																																
80-89	0,8 ml (7 600 j.m. anty-Xa)																																
>90	0,9 ml (8 550 j.m. anty-Xa)																																
	<p>Należy rozpocząć leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi tak szybko, jak to tylko możliwe, chyba że leki doustne są przeciwwskazane. Nie należy przerywać leczenia produktem Fraxiparine aż do momentu uzyskania pożądanego wartości INR.</p>																																
	<p>Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q. Produkt leczniczy Fraxiparine należy podawać podskórnie, 2 razy na dobę (co 12 godzin), w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, stosowanym w dawce do 325 mg na dobę. Zazwyczaj leczenie trwa 6 dni. Pierwszą dawkę produktu leczniczego Fraxiparine należy podać we wstrzyknięciu dożylnym (bolus), natomiast kolejne dawki należy podawać podskórnie. Dawkę należy dostosować do masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższej tabeli, którą sporządzono w oparciu o przelicznik 86 j.m. anty-Xa/kg mc. Nie należy stosować dawki większej niż 1 ml. U pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg należy stosować dawkę 0,4 ml.</p>																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="400 689 1458 723">Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q</th> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="400 723 1458 757">Objętość dawki</th> </tr> <tr> <th data-bbox="400 757 600 790">Masa ciała (kg)</th> <th data-bbox="600 757 991 790">Dawka początkowa (bolus dożylny)</th> <th data-bbox="991 757 1458 790">Wstrzyknięcie podskórne (co 12 godzin)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>< 50</td><td>0,4 ml</td><td>0,4 ml</td></tr> <tr><td>50-59</td><td>0,5 ml</td><td>0,5 ml</td></tr> <tr><td>60-69</td><td>0,6 ml</td><td>0,6 ml</td></tr> <tr><td>70-79</td><td>0,7 ml</td><td>0,7 ml</td></tr> <tr><td>80-89</td><td>0,8 ml</td><td>0,8 ml</td></tr> <tr><td>90-99</td><td>0,9 ml</td><td>0,9 ml</td></tr> <tr><td>>100</td><td>1,0 ml</td><td>1,0 ml</td></tr> </tbody> </table>			Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q			Objętość dawki			Masa ciała (kg)	Dawka początkowa (bolus dożylny)	Wstrzyknięcie podskórne (co 12 godzin)	< 50	0,4 ml	0,4 ml	50-59	0,5 ml	0,5 ml	60-69	0,6 ml	0,6 ml	70-79	0,7 ml	0,7 ml	80-89	0,8 ml	0,8 ml	90-99	0,9 ml	0,9 ml	>100	1,0 ml	1,0 ml
Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q																																	
Objętość dawki																																	
Masa ciała (kg)	Dawka początkowa (bolus dożylny)	Wstrzyknięcie podskórne (co 12 godzin)																															
< 50	0,4 ml	0,4 ml																															
50-59	0,5 ml	0,5 ml																															
60-69	0,6 ml	0,6 ml																															
70-79	0,7 ml	0,7 ml																															
80-89	0,8 ml	0,8 ml																															
90-99	0,9 ml	0,9 ml																															
>100	1,0 ml	1,0 ml																															
	<p>Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ brak wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, które pozwoliłyby określić dawkowanie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.</p>																																
	<p>Pacjenci w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku należy uwzględnić możliwość występowania zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 5.2). Zaleca się ocenę czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.4) i odpowiednie dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).</p>																																
	<p>Zaburzenia czynności nerek. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej Nie jest wymagane zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy lub równy 50 ml/min). W przypadku umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek ekspozycja na nadroparynę jest zwiększona. U tych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoku. Jeśli lekarz prowadzący, po ocenie indywidualnych czynników ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoku u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy lub równy 30 ml/min i mniejszy niż 50 ml/min), zdecyduje o zasadności zmniejszenia dawki, dawka powinna być zmniejszona o 25 do 33% (patrz punkty 4.4 i 5.2).</p>																																
	<p>U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) dawkę należy zmniejszyć o 25 do 33% (patrz punkty 4.4 i 5.2).</p>																																
	<p>Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q</p>																																
	<p>Nie jest wymagane zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy lub równy 50 ml/min).</p>																																
	<p>W przypadku umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek ekspozycja na nadroparynę jest zwiększona. U tych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoku.</p>																																
	<p>Jeśli lekarz prowadzący, po ocenie indywidualnych czynników ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoku u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy lub równy 30 ml/min i mniejszy niż 50 ml/min), zdecyduje o zasadności zmniejszenia dawki, dawka powinna być zmniejszona o 25 do 33% (patrz punkty 4.4 i 5.2).</p>																																
	<p>Nadroparyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4, 5.2).</p>																																
<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia</p>	<p>Fraxiparine 2 850 j.m. AXa/0,3 ml: 25.07.1990 / 29.04.2004 / 29.04.2005 / 27.06.2008 Fraxiparine 3 800 j.m. AXa/0,4 ml: 9.06.1997 / 18.07.2002 / 18.06.2007 / 27.06.2008 Fraxiparine 5 700 j.m. AXa/0,6 ml: 25.07.1990 / 29.04.2004 / 29.04.2005 / 27.06.2008 Fraxiparine 7 600 j.m. AXa/0,8 ml: 9.06.1997 / 25.07.2002 / 19.06.2007 / 27.06.2008 Fraxiparine 9 500 j.m. AXa/1 ml: 25.07.1990 / 29.04.2004 / 29.04.2005 / 27.06.2008</p>																																

2.1.2. Analiza wskazań rejestracyjnych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

W poniższej tabeli zestawiono wskazania rejestracyjne ocenianych interwencji na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego dla produktów zawierających substancje czynne dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum.

Tabela 4. Zarejestrowane wskazania do stosowania na podstawie ChPL (ChPL Fragmin 2016, ChPL Clethane 2015, ChPI Fraxiparine 2014)

Substancja czynna		
dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
<ul style="list-style-type: none"> – Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich. – Niestabilna choroba wieńcowa (np. dławica piersiowa spoczynkowa, zawał mięśnia sercowego bez załamka Q). – Przewlekłe leczenie objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (proksymalna zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w celu zmniejszenia nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi. – Zapobieganie krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek. – Profilaktyka przeciwzakrzepowa związana z zabiegami chirurgicznymi. – Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych unieruchomionych z przyczyn medycznych: z zastoinową niewydolnością serca w III lub IV klasie NYHA lub ostrą niewydolnością oddechową, z ostrym zakażeniem, z ostrą chorobą reumatyczną lub ostrą chorobą zapalną jelit, i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żył głębokich np. wiek powyżej 75 lat, otyłość, choroba nowotworowa, zakrzepica żył głębokich w wywiadzie. 	<ul style="list-style-type: none"> – Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, zabiegom w chirurgii ogólnej i onkologicznej. – Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, włącznie z ostrą niewydolnością serca, ostrą niewydolnością oddechową, ciężkimi infekcjami, a także zaostrzeniem chorób reumatycznych powodujących unieruchomienie pacjenta (dotyczy dawki 40 mg/0,4 ml). – Leczenie zakrzepicy żył głębokich pow. kłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną. – Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA). – Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w tym pacjentów, którzy będą leczeni zachowawczo albo, którzy będą później poddani przeszłokrojnej angioplastyce wieńcowej (dotyczy dawki 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml). – Zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy. 	<ul style="list-style-type: none"> – Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w chirurgii i w chirurgii ortopedycznej – Profilaktyka zakrzepicy żyłnej u pacjentów unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. ciężkie zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, niewydolność serca, ciężkie zakażenia). – Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy. – Leczenie zakrzepicy żył głębokich z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez zatorowości. – Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym.

2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

W ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych substancje czynne: dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum **były** dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Treści opinii Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji we wskazaniach wiążących się merytorycznie z dokonywaną oceną przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wcześniejsze opinie RK/RP i rekomendacje Prezesa Agencji wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
DALTEPARINUM NATRICUM, ENOXAPARINUM NATRICUM, NADROPARINUM CALCICUM	

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną enoxaparinum natrium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków, wymienionych w poniższej tabeli, zawierających substancje czynne <u>enoxaparinum natrium</u>, w zakresie wskazan do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia pomostar/ya u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; - unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowej lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej); - profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; - krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) <p><u>Uzasadnienie:</u> Obecnie nie ma technologii alternatywnych dla terapii pomostowej, która wpływa na zwiększenie bezpieczeństwa wykonywanych zabiegów diagnostycznych i leczniczych. W przypadkach unieruchomienia kończyny dolnej, przy współistnieniu chorób ogólnoustrojowych, istnieje konieczność indywidualizacji postępowania w zależności od wyniku konsultacji zespołowej (w tym kardiologa, angiologa, chirurga naczyniowego, neurologa). Opinie ekspertów i rekomendacje towarzystw naukowych krajowych i zagranicznych wskazują również, na przydatność powyższych technologii w przypadkach małopłytkowości poheparynowej. Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży jest powszechnie uznanym postępowaniem leczniczym, które łączy w sobie zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo dla pacjentki i nie ma negatywnego wpływu na prawidłowy rozwój płodu. W krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych w okresie poprzedzającym leczenie szpitalne, omawiane leki zwiększają profil bezpieczeństwa przy braku konieczności monitorowania parametrów krzepnięcia, choć dowody na skuteczność ich stosowania są ograniczone. Rada zwraca uwagę, że niektóre omawiane wskazania pokrywają się w znacznej części ze wskazaniami rejestracyjnymi.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 10/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków, wymienionych w poniższej tabeli, zawierających substancje czynne <u>dalteparinum natrium</u>, w zakresie wskazan do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia pomostar/ya u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; - unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowej lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej); - profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; - krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) <p><u>Uzasadnienie:</u> jw.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 11/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną dalteparinum natrium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków, wymienionych w poniższej tabeli, zawierających substancje czynne <u>dalteparinum natrium</u>, w zakresie wskazan do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia pomostar/ya u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; - unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowej lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej); - profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; - krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) <p><u>Uzasadnienie:</u> jw.</p>
XARELTO (RYWAROKSABAN)	

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 362/2016 z dnia 19 grudnia 2016 r.</p> <p>w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną rivaroxabanum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną rivaroxabanum, w zakresie wskazań odmiennych do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u pacjentów poniżej 18 roku życia, o masie ciała 40-70 kg, po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna, w sytuacjach, gdy standardowa terapia (UHF, LMWH, antagoniści wit. K) jest przeciwwskazana i/lub nieskuteczna (EAN 5909990553145); - Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób poniżej 18 roku życia, o masie ciała 40-70 kg, w sytuacjach, gdy standardowa terapia (UHF, LMWH, antagoniści wit. K) jest przeciwwskazana lub nieskuteczna (EAN 5909990910501, 5909990910553, 5909990910709) <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W chwili obecnej dostępne są wstępne wyniki badań fazy I /dane dotyczące farmakokinetyki/farmakodynamiki rivaroxabanu w populacji pediatrycznej.</p> <p>Obecnie brak jest jednak dowodów naukowych pozwalających określić właściwe dawkowanie, bezpieczeństwo i skuteczność kliniczną stosowania produktu leczniczego rivaroxaban w populacji pediatrycznej. Trwają badania kliniczne fazy II i III (Einstein Junior). Ich zakończenie planowane jest odpowiednio na lata 2017 i 2018. Do momentu ich zakończenia, stosowanie leku u osób poniżej 18 roku życia powinno być poddane rygorowi eksperymentu klinicznego.</p>

W poniższej tabeli przedstawiono wcześniejsze stanowiska i rekomendacje zebrane w raporcie AOTM-BP-434-9-2014.

Tabela 6. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje [AOTM-BP-434-9-2014]

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
DALTEPARINUM NATRICUM, ENOXAPARINUM NATRICUM, NADROPARINUM CALCICUM		
Zasadność finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Opinia RP nr 411/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zarówno odnalezione opinie organizacji i towarzystw naukowych, praktyka kliniczna jak też opinie zaproszonych ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniach: 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 jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmierne podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.</p>
Zasadność finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: enoxaparinum natrium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Opinia RP nr 397/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: enoxaparinum natrium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zarówno odnalezione opinie organizacji i towarzystw naukowych, praktyka kliniczna jak też opinie zaproszonych ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniach: 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</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<p>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 jest nie 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.</p>
<p>Zasadność dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu odawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Opinia RP nr 380/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych 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.</p> <p>Uzasadnienie: Zarówno odnalezione rekomendacje organizacji i towarzystw naukowych, jak też opinie ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne. Terapia pomostowa w okresie okołoperacyjnym jest rekomendowana i powszechnie praktykowana.</p>
PRADAXA (DABIGATRAN)		
<p>Lek Pradaxa (eteksylan dabigatranu) we wskazaniach: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂</p>	<p>Stanowisko RP nr 185/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Pradaxa w wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii i zawężenia populacji objętej refundacją, np. do pacjentów powyżej 75 roku życia, którzy przeżyli udar mózgu.</p> <p>Uzasadnienie: Dowody naukowe wysokiej jakości potwierdzają skuteczność dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu, dowodząc jego porównywalności z warfaryną.</p> <p>Jednocześnie jednak, w wartościach bezwzględnych przewaga dabigatranu nad warfaryną nie przekracza zwykle 1 punktu procentowego. Refundacja leku we wnioskowanym wskazaniu wiązałaby się z bardzo dużym obciążeniem dla budżetu. Skutkowałoby to ograniczeniem możliwości finansowania innych istotnych technologii.</p>
<p>Lek Pradaxa (<i>dabigatran etexilate</i>) we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: przeżyty udar; przemijający napad niedokrwienny lub zatorowość systemowa; frakcja wyrzutowa lewej komory serca <40%; objawowa niewydolność serca ≥II kl. wg NYHA; wiek ≥75 lat; wiek ≥65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko RP nr 8/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Pradaxa w wnioskowanym wskazaniu, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: Powyższa decyzja wynika z możliwych ciężkich działań niepożądanych leku. Rada wyraża zaniepokojenie informacjami o zwiększeniu liczby ciężkich krwawień i zgonów w Stanach Zjednoczonych i Nowej Zelandii w krótkim okresie po dopuszczeniu leku do obrotu w tym wskazaniu</p>
<p>Utworzeniu wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: Dalteparinum natricum, Enoxaparinum natricum, Nadroparinum calcicum, Rivaroxabanum, Dabigatran etexilate</p>	<p>Opinia RK nr 9/2011 z dnia 7 listopada 2011 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utworzenie wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: Dalteparinum natricum, Enoxaparinum natricum, Nadroparinum calcicum, Rivaroxabanum, Dabigatran etexilate.</p> <p>Uzasadnienie: W opinii Rady Konsultacyjnej za utworzeniem wspólnej grupy limitowej dla wszystkich wymienionych substancji czynnych przemawiają: podobny mechanizm hamowania krzepnięcia, podobne wskazania w profilaktyce zakrzepów żylnych, porównywalna efektywność w profilaktyce zakrzepicy żyłnej po wymianie biodra lub kolana, podobne przeciwwskazania, tolerancja i powikłania oraz brak potrzeby monitorowania. Można wskazać również przesłanki utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne rivaroxabanum i dabigatran etexilate: innowacyjność tych leków, 3-4 razy większy koszt niż heparyn</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		drobnocząsteczkowych, inną drogę podania (doustnie a nie w iniekcjach) oraz możliwość stosowania, gdy drobnocząsteczkowe heparyny są przeciwwskazane, np. w małopłytkowości poheparynowej.
Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.	Stanowisko nr 73/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych, przez okres jednego roku, eteksylanu dabigatranu (Pradaxa) w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego, w ramach WLR, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej HDCz.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo dabigatranu nie różnią się od efektywności heparyn. Zaletą tego leku jest podawanie go doustnie, co jest wygodniejsze i może poprawić stosowanie się pacjentów do zaleceń. Brak wiarygodnej analizy efektywności kosztów wskazuje na potrzebę ponownej oceny tej technologii, a stosowanie leku przez 1 rok powinno dostarczyć danych dotyczących rzeczywistej praktyki w Polsce.</p>
XARELTO (RYWAROKSABAN)		
Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: „profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienny w wywiadzie”	Stanowisko RP nr 10/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: „profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienny w wywiadzie”, jako świadczenia gwarantowanego</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rywaroksaban ma podobną skuteczność jak warfaryna, równocześnie jest lekiem dużo droższym niż obecnie dostępne terapie, mało przebadanym</p>
Xarelto (rywaroksaban), we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) oraz profilaktyka nawrotowej ZZG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZZG u dorosłych”	Stanowisko RP nr 6/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto (rywaroksaban), we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) oraz profilaktyka nawrotowej ZZG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZZG u dorosłych”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. lek nie jest bardziej skuteczny niż dotychczas stosowane w wyżej wymienionych stanach, 2. jest mało przebadany, 3. jest bardzo drogi.
Rywaroksaban (Xarelto) w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	Stanowisko RK nr 6/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych rywaroksabanu (Xarelto) w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rywaroksaban charakteryzuje się wyższą skutecznością od enoksaparyny i zadowalającym profilem bezpieczeństwa. W przeciwieństwie do heparyn drobnocząsteczkowych, stosowanych w iniekcjach podskórnych, rywaroksaban podawany jest doustnie, co ułatwia jego stosowanie w praktyce klinicznej i może zwiększać stosowanie się do zaleceń.</p>
ELIQUIS (APIKSABAN)		
Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS ₂ .	Stanowisko RP nr 154-157/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Eliquis (apiksaban) we wnioskowanym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody naukowe wskazują, że u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na ≥ 3 punkty w skali CHADS₂, apiksaban jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z warfaryną i kwasem acetylosalicylowym apiksaban istotnie statystycznie wpływał na redukcję ryzyka udaru mózgu lub zatorowości systemowej, przy mniejszym ryzyku krwawień i zdarzeń niepożądanych (vs warfaryna) czy też ciężkich zdarzeń niepożądanych (vs aspiryna). Apiksaban jest technologią efektywną kosztowo, rekomendowaną przez wytyczne kliniczne do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.</p>
ARIXTRA (FONDAPARYNUKS)		

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Leczenie żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego – prewencja pierwotna.	Stanowisko RK nr 41/2011 z dnia 23 maja 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych technologii lekowej Arixtra (fondaparynuks) w żylnych powikłaniach zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego – prewencja pierwotna, w ramach WLR. <u>Uzasadnienie:</u> Przewaga efektywności klinicznej fondaparynuksu nad komparatorami w terapii długoterminowej, zalecanej w wytycznych klinicznych, nie została przekonująco wykazana, wskutek czego jego finansowanie ze środków publicznych mogłoby wiązać się z nieuzasadnionym zwiększeniem wydatków. W krótkoterminowej terapii, w bezpośrednich badaniach klinicznych, fondaparynuks zwiększał ryzyko działań niepożądanych związanych z krwawieniem. Należy także zwrócić uwagę, że obecnie we wnioskowanych wskazaniach refundowane są dwa innowacyjne i skuteczne leki – dabigatran i rywaroksaban.
Przedłużona profilaktyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych	Stanowisko RK nr 72/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych fondaparynuksu (Arixtra) w przedłużonej profilaktyce ŻChZZ u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych, w ramach WLR. <u>Uzasadnienie:</u> Fondaparynuks i HDCz mają porównywalną skuteczność kliniczną. Ryzyko krwawień u pacjentów otrzymujących fondaparynuks jest porównywalne lub większe niż w przypadku HDCz, co może być związane z przedłużonym działaniem tego leku. Koszty leczenia byłyby przy tym większe, wobec czego brak jest podstaw do finansowania tego leku ze środków publicznych.
ZIBOR (BEMIPARYNA)		
Leczenie zakrzepicy żył głębokich, z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez, w trakcie ostrej fazy.	Stanowisko RK nr 53/15/2009 z dnia 3 sierpnia 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bemiparyny (Z bor) w leczeniu ŻŻG, z towarzyszącą ZP lub bez, w trakcie ostrej fazy, w ramach WLR, pod warunkiem kosztowo efektywnego sposobu finansowania, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej HDCz. <u>Uzasadnienie:</u> Bemiparyna jest lekiem z grupy HDCz o udowodnionej skuteczności w terapii ŻChZZ. Bemiparyna była porównywana z HNF, natomiast brak jest bezpośrednich porównań z innymi HDCz. Rada rekomendowała finansowanie ze środków publicznych bemiparyny we wskazaniu „profilaktyka ŻChZZ u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym”. Takie stanowisko Rady jest uzasadnione również w obecnie rozpatrywanym wskazaniu.
Profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym.	Stanowisko RK nr 74/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bemiparyny (Z bor) w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w ramach WLR, pod warunkiem kosztowo efektywnego sposobu finansowania, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej HDCz. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo bemiparyny nie różnią się od innych HDCz. Potencjalne korzyści wynikające z małego rozmiaru cząsteczki i szybkiego działania bemiparyny wymagają weryfikacji w wiarygodnych badaniach. Wobec tego lek ten powinien być dostępny na zasadach podobnych do innych leków tej grupy.

2.2. Problem zdrowotny

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K (vitamin K antagonists – VKA) są stosowane od ponad 70 lat. Główne wskazania do ich stosowania to:

- migotanie przedsionków u chorych, którzy mają wskazania do profilaktyki udaru mózgu,
- wada zastawkowa z towarzyszącym migotaniem przedsionków,
- wszczepienie zastawki mechanicznej serca,
- wszczepienie zastawki biologicznej – przez pierwsze 3 miesiące po operacji,

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa,
- zatorowość płucna.

[Stępińska 2012]

Według wytycznych ACCP (American College of Chest Physicians) terapia pomostowa (tj. leczenie w okresie okołoperacyjnym, gdy odstawiono VKA) opiera się na włączeniu HDCz i HNF w dawce terapeutycznej lub profilaktycznej w zależności od ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia. Szacuje się, że u 30% chorych, u których odstawiono VKA przed zabiegiem inwazyjnym, obserwuje się znaczne wahania INR w pierwszym miesiącu po ponownym włączeniu leku.

[Szczeklik 2012]

W przypadku możliwości wykonania zabiegu związanego z niewielkim ryzykiem krwawienia u pacjenta stosującego z istotnych wskazań klinicznych doustne antykoagulanty zabieg należy przeprowadzić, nie odstawiając przewlekłe stosowanych antykoagulantów. Postępowanie takie jednak możliwe jest jedynie w przypadku zabiegów obciążonych małym ryzykiem poważnego krwawienia, do których należą ekstrakcje pojedynczych zębów i inne małe zabiegi stomatologiczne, operacje zaćmy, małe zabiegi dermatologiczne lub też niektóre inwazyjne procedury diagnostyczne, jak na przykład badanie gastroskopowe czy kolonoskopowe. W porównaniu z wyżej wymienionymi, o wiele większy problem stanowi kwalifikacja do rozległych zabiegów operacyjnych lub procedur związanych z wysokim odsetkiem powikłań krwotocznych chorych, u których nie jest możliwe stosowanie antagonistów witaminy K w okresie około zabiegowym. W każdym przypadku konieczność zastosowania terapii pomostowej należy rozważać indywidualnie, mając na uwadze zarówno ryzyko odstawienia doustnych antykoagulantów, jak i ryzyko powikłań krwotocznych terapii pomostowej.

[Urbanek 2012]

Decyzja o odstawieniu VKA opiera się na ocenie ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego, w tym ryzyka zgonu lub trwałego inwalidztwa, w odniesieniu do ryzyka krwawienia, zwłaszcza poważnego. Ryzyko krwawienia najczęściej ocenia się jako małe lub duże. Zabiegi dużego ryzyka powinno się przeprowadzać, gdy $INR < 1,5$. Uważa się, że ryzyko pośrednie pozwalające na wykonanie zabiegu przy $INR 1,5-2,0$ występuje przy operacji przepukliny pachwinowej, wymianie baterii stymulatora, angioplastyce tętnic, zabiegach laparoskopowych oraz biopsjach tarczycy, płuca i stercza. Decyzję co do stopnia nasilenia antykoagulacji w dniu zabiegu zawsze podejmuje lekarz wykonujący zabieg, opierając się na analizie ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego po zabiegu oraz krwawienia u danego chorego. Zdecydowanie zaleca się nieprzerywanie terapii VKA podczas wykonywania zabiegów związanych z małym ryzykiem krwawienia u chorych obciążonych dużym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym.

[Szczeklik 2012]

Leczenie przeciwzakrzepowe nie powinno być przerywane, chyba, że ryzyko krwawienia związanego z operacją jest duże. W takiej sytuacji należy obniżyć INR poniżej 2,0 i stosować zastępczo heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) lub niefrakcjonowaną (UFH). Wszyscy leczeni VKA, z wyjątkiem chorych ze wszczepioną zastawką mechaniczną, mogą otrzymywać przejściowo LMWH. U chorych z zastawką mechaniczną należy indywidualnie ocenić ryzyko zakrzepicy i pamiętać, że LMWH nie są zarejestrowane w tym wskazaniu. Ryzyko zakrzepicy u chorych ze wszczepioną zastawką mitralną lub trójdzielną jest znacznie wyższe niż z aortalną. Powrót do leczenia VKA powinien nastąpić możliwie szybko, w zależności od hemostazy. Do czasu osiągnięcia terapeutycznego INR nie należy przerywać leczenia LMWH lub UFH.

Małe zabiegi chirurgiczne i zabiegi stomatologiczne powinny być wykonywane przy INR ok. 2,0 z zapewnieniem lokalnej hemostazy.

[Stępińska 2012]

[AOTM-DS-434-7/2013 za AOTM-BP-434-9-2014]

2.2.2. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Problem żylną choroby zakrzepowo-zatorowej został przedstawiony w odniesieniu do wskazań:

- Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylną choroby zakrzepowo-zatorowej),
- Profilaktyka i leczenie żylną choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży,

na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-37/2014 za AOTM-BP-434-9-2014.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) [ang. *Venous Thromboembolism*, VTE] manifestuje się klinicznie w postaci zatorowości płucnej (ZP) i zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) [ang. *Deep Vein Thrombosis*, DVT].

Epidemiologia

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

[Szczeklik 2013]

Etiologia i patogeneza

Do powstania zakrzepu w żyłę prowadzą czynniki tworzące tzw. triadę Virchowa:

1. Zwolnienie przepływu krwi (np. w skutek unieruchomienia kończyny lub ucisku żył)
2. Przewaga czynników prozakrzepowych nad inhibitorami krzepnięcia i czynnikami fibrynolitycznymi (trombofilie wrodzone i nabyte)
3. Uszkodzenie ściany naczyniowej (np. w wyniku urazu lub mikrourazów podczas operacji kończyny dolnej).

Zwykle potrzebne są ≥ 2 ww. czynniki, aby doszło do zakrzepicy.

Cechy osobnicze i stany kliniczne wiążące się ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ (czynniki ryzyka):

1. Wiek > 40 lat (ryzyko zwiększa się z wiekiem)
2. Otyłość (BMI > 30 kg/m²)
3. Przebyta ŻChZZ
4. Urazy (zwłaszcza wielonarządowe lub złamania miednicy, bliższego odcinka kości udowej i innych kości długich kończyn dolnych)
5. Długotrwałe unieruchomienie kończyny dolnej (z powodu np. niedowładu, opatrunku gipsowego unieruchamiającego 2 sąsiednie stawy, znieczulenia ogólne [zwłaszcza z użyciem środków zwiotczających])
6. Udar mózgu, gdy wiąże się z niedowładem kończyny dolnej
7. Nowotwory złośliwe (ryzyko ŻChZZ zwiększa się wraz z zaawansowaniem nowotworu), zwłaszcza rak trzustki, nowotwory mózgu, rak płuca, rak jajnika i rak nerki
8. ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym
9. Trombofilia wrodzona lub nabyta (szczególnie niedobór antytrombiny i zespół antyfosfolipidowy)
10. Sepsa
11. Ostra obłożna choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc)
12. Niewydolność serca III i IV klasy NYHA
13. Niewydolność oddechowa
14. Choroby autoimmunologiczne (m.in. choroba Leśniowskiego i Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie wielomięśniowe/skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, guzkowe zapalenie tętnic, reumatoidalne zapalenie stawów, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, pierwotna małopłytkowość immunologiczna)
15. Zespół nerczycowy
16. Zespoły mieloproliferacyjne
17. Nocna napadowa hemoglobinuria
18. Ucisk na naczynia żyłne (np. guz, krwiak, malformacja tętnicza)
19. Cięża i połóg

20. Długotrwały (> 6-8 h) lot samolotem w klasie ekonomicznej, zwłaszcza połączony ze snem w pozycji siedzącej
21. Żyłki kończyn dolnych u młodszych osób (< 60 r.ż., zwłaszcza < 45 r.ż.)
22. Ostre zakażenia, wysoka gorączka, odwodnienie.

Interwencje diagnostyczne, lecznicze i profilaktyczne związane ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ:

1. Duże zabiegi operacyjne, szczególnie w obrębie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej
2. Obecność cewnika w dużych żyłach, zwłaszcza wprowadzonego do żyły udowej
3. Leczenie przeciwnowotworowe – chemioterapia, leczenie hormonalne i szczególnie stosowanie inhibitorów angiogenezy
4. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej lub selektywnych modulatorów receptora estrogenowego
5. Stosowanie leków stymulujących erytropoezę
6. Stosowanie heparyny, zwłaszcza niefrakcjonowanej, w związku z dużym zabiegiem kardiochirurgicznym (ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej heparyną [HIT]).

Część czynników ryzyka ma charakter przemijający (np. operacja, uraz, czasowe unieruchomienie w opatrunku gipsowym), inne zaś są trwałe (np. wrodzone trombofilie). Ocenia się, że około 60% przypadków zakrzepicy żyłnej niezakończonych zgonem wiąże się z przemijającymi czynnikami ryzyka, które można wyeliminować. ŻChZZ związaną z przemijającymi czynnikami ryzyka określa się mianem sprowokowanej. ŻChZZ, w której nie zidentyfikowano czynników ryzyka lub nie są one znane, określa się mianem idiopatycznej (samoistnej).

Zakrzepy powstające w żyłach są utworzone głównie z fibryny i erytrocytów (tzw. zakrzep czerwony). W układzie żylnym kończyn dolnych zakrzepy są inicjonowane najczęściej w zatokach żylnych mięśnia płaszczkowatego i kieszonkach zastawek żyły podkolanowej; rzadziej w wyniku ucisku lewej żyły biodrowej przez prawą tętnicę biodrową (zespół Maya i Thurnera). W warunkach patologicznych zakrzepy mogą się powiększać aż do zamknięcia światła naczynia i dalej w kierunku żyły o zachowanym przepływie. Rozpuszczanie zakrzepu zachodzi dzięki własnej aktywności fibrynolitycznej silniejszej niż aktywność czynników prozakrzepowych. Jeśli zakrzep powoduje znaczne utrudnienie odpływu krwi z kończyny, wzrasta ciśnienie wewnątrznaczyniowe i rozwija się niewydolność żylna.

[Szczeklik 2013]

Diagnostyka

Ocena kliniczna chorego z zakrzepicą żył ma ograniczone znaczenie:

- Tylko u około 50% chorych obiektywne metody potwierdzają podejrzenie kliniczne zakrzepicy
- U prawie 50% chorych zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych przebiega bez istotnych objawów klinicznych
- O trudnościach diagnostycznych świadczy też i to, że za życia zakrzepica rozpoznawana jest u zaledwie 3% chorych, u których stwierdza się ją w badaniu sekcyjnym.

Obserwacje te przemawiają za prowadzeniem profilaktyki pierwotnej zakrzepicy żyłnej u osób zagrożonych i stosowaniem obiektywnych metod diagnostycznych w celu weryfikacji podejrzenia.

Ponieważ u większości chorych ŻChZZ przebiega skąpo objawowo lub niecharakterystycznie, rozpoznanie musi się opierać na znajomości czynników ryzyka i czujności w sytuacjach, gdy one występują.

Podstawą rozpoznania jest połączenie oceny klinicznego prawdopodobieństwa zakrzepicy, np. za pomocą skali Wellsa, z oznaczeniem stężenia dimeru D i/lub CUS (ultrasonograficzny test uciskowy). W przypadku gdy rozpoznanie za pomocą USG budzi wątpliwości, badanie należy powtórzyć.

[Szczeklik 2013]

Leczenie i cele leczenia

Metody początkowego leczenia farmakologicznego ZZG kończyn dolnych i górnych, a także większości przypadków ZP niewysokiego ryzyka są podobne. Chorzy z ZZG (zarówno żył biodrowych, udowych i podkolanowych, jak i żył głębokich goleni) lub z ZP wymagają długotrwałego leczenia z użyciem leków przeciwkrzepliwych, z uwagi na duże ryzyko objawowego powiększenia się zakrzepu, nawrotu zakrzepicy lub ZP.

Bez leczenia ryzyko nawrotu ŻChZZ po pierwszym epizodzie samoistnej ZZG wynosi w ciągu 2, 5 i 8 lat obserwacji odpowiednio 18%, 25% i 30%. W obecności nowotworu złośliwego lub niektórych postaci trombofilii

ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie większe. Jeżeli przyczyną ŻŻG był przejściowy czynnik ryzyka (np. ciąża, unieruchomienie), ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie mniejsze. Zwiększone stężenie dimeru D w surowicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu ŻChZZ.

Metody zapobiegania nawrotowi ŻChZZ u chorych po ŻŻG kończyn dolnych lub górnych i ZP są podobne. Istnieją różnice między chorymi z ZP i chorymi z ŻŻG, które uzasadniają osobne rozpatrzenie niektórych aspektów leczenia ZP:

1. ryzyko wczesnego zgonu (w ciągu miesiąca) od epizodu ŻChZZ (pierwszego lub nawrotu) jest większe u chorych z ZP niż u chorych z ŻŻG, co może uzasadniać w niektórych przypadkach bardziej agresywne początkowe leczenie ZP (np. leczenie trombolityczne, umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej, bardziej intensywne leczenie przeciwkrzepliwe) niż ŻŻG
2. ryzyko nawrotu ŻChZZ w postaci ZP po ZP jest 3-krotnie większe niż po ŻŻG, co może uzasadniać bardziej agresywne początkowe leczenie ZP lub przedłużone leczenie ZP
3. przewlekłe następstwa ZP to upośledzenie czynności serca i płuc, zwłaszcza z powodu nadciśnienia płucnego, a w przypadku ŻŻG – zespół pozakrzepowy kończyn dolnych lub górnych, i ta różnica w znaczeniu klinicznym przewlekłych następstw ma największe znaczenie dla zalecenia procedur usuwania zakrzepu u chorych z ŻŻG i chorych z ZP.

Leczenie objawowej i bezobjawowej ŻŻG jest takie samo.

U chorych z potwierdzoną ŻŻG kończyn dolnych zalecamy niezwłoczne zastosowanie jednej z następujących opcji:

1. HDCz (heparyny drobnocząsteczkowe) s.c. [1A¹]
2. HNF (heparyna niefrakcjonowana) i.v. [1A]
3. HNF s.c. z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliwego [1A]
4. HNF s.c. w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliwego [1A]
5. fondaparynuks s.c. (lek Arixtra - nierefundowany w Polsce) [1A]
6. rywaroksaban (lek Xarelto) [1B]².

[Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ 2012]

Leczenie ZP wysokiego ryzyka

- U chorych z ZP wysokiego ryzyka należy niezwłocznie zastosować HNF [I/A]; HNF i.v. jest preferowaną metodą początkowego leczenia przeciwkrzepliwego, ponieważ nie przeprowadzono badań klinicznych z HDCz i fondaparynukssem w tej grupie chorych.
- Powinno się wyrównać hipotensję, aby zapobiec postępującej niewydolności prawokomorowej i zgonowi z powodu ZP [I/C]. Zaleca się zastosowanie leków obkurczających naczynia krwionośne [I/C].
- U chorych z ZP przebiegającą z małym rzutem serca i prawidłowym ciśnieniem tętniczym można stosować dobutaminę i dopaminę [IIa/B].
- Nie zaleca się intensywnej płynoterapii [III/B]. Chorym z hipoksemią należy podawać tlen [I/C].
- U chorych z ZP wysokiego ryzyka należy zastosować leczenie trombolityczne [I/A].
- Chirurgiczną embolektomię zaleca się, gdy leczenie trombolityczne jest bezwzględnie przeciwwskazane lub było nieskuteczne [I/C]. Jako alternatywę w przypadku skrzeplin położonych proksymalnie w tętnicach płucnych można rozważyć przezskórną embolektomię lub fragmentację skrzepliny za pomocą cewnika [IIB/C].

Leczenie ZP niewysokiego ryzyka

¹ **Siła zalecenia: silne** [1]; **stopień wiarygodności danych: [A]** dane z badań z randomizacją bez istotnych niedociągnięć metodycznych lub dane z badań obserwacyjnych wskazujące na bardzo duży efekt interwencji.

² **Siła zalecenia: silne** [1]; **stopień wiarygodności danych: [B]** dane z badań z randomizacją z ograniczeniami (niedociągnięcia metodologiczne, wyniki niezgodne lub nieprecyzyjne, lub wątpliwość co do możliwości bezpośredniego odniesienia wyników badań do populacji lub interwencji, której dotyczy zalecenie) lub z badań obserwacyjnych wskazujące na duży efekt interwencji lub silną zależność efektu od dawki.

- U chorych z dużym lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym ZP leczenie przeciwkrzepliwe należy rozpocząć bezzwłocznie, nie czekając na wyniki badań diagnostycznych [I/C].
- W leczeniu początkowym u większości chorych z ZP niewysokiego ryzyka zaleca się stosowanie HDCz lub fondaparynuksu [I/A]. U chorych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia lub z ciężką niewydolnością nerek w początkowym leczeniu ZP zaleca się HNF z docelowym APTT przekraczającym wartość kontrolną 1,5–2-krotnie [I/C].
- Leczenie początkowe za pomocą HNF, HDCz lub fondaparynuksu należy kontynuować przez co najmniej 5 dni [I/A]. HNF, HDCz lub fondaparynuks można odstawić, pozostawiając samego antagonistę witaminy K (*w Polsce dostępne są acenokumarol i warfaryna – przyp. red.*), dopiero wówczas, gdy docelowa wartość INR (2,0–3,0) jest utrzymana przez 2 kolejne dni [I/C].
- Nie zaleca się rutynowego stosowania leczenia trombolitycznego u chorych z ZP niewysokiego ryzyka, ale można je rozważyć u wybranych chorych z ZP o pośrednim ryzyku [IIb/B].
- U chorych z ZP niskiego ryzyka nie należy stosować leczenia trombolitycznego [III/B]. Takich chorych można wcześniej wypisać ze szpitala, jeśli mają zapewnioną odpowiednią opiekę ambulatoryjną i leczenie przeciwkrzepliwe.

Przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe i profilaktyka wtórna

- U chorych z ZP związaną z przejściowym czynnikiem ryzyka zaleca się leczenie antagonistą witaminy K przez 3 miesiące [I/A].
- U chorych z idiopatyczną ZP zaleca się leczenie antagonistą witaminy K co najmniej przez 3 miesiące [I/A]; u chorych obciążonych niskim ryzykiem krwawienia, ze stabilnymi wartościami INR, można rozważyć leczenie przewlekłe [IIb/B].
- U chorych, którzy przebyli 2 epizody idiopatycznej ZP, zaleca się przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe [I/A].
- U chorych z ZP i nowotworem złośliwym zaleca się leczenie za pomocą HDCz przez 3–6 miesięcy, a następnie za pomocą antagonisty witaminy K lub HDCz przewlekłe lub do czasu wyleczenia choroby nowotworowej [I/C]. Nowotwór złośliwy jest głównym czynnikiem ryzyka nawrotu ŻChZZ, a częstość nawrotu wynosi około 20% w ciągu roku od jej pierwszego epizodu.
- U chorych z ZP, niezależnie od czasu trwania leczenia, antagonistę witaminy K należy stosować w dawkach dostosowywanych, tak by INR wynosił 2,5 (przedział terapeutyczny 2,0–3,0) [I/A]. U chorych przewlekłe leczonych przeciwkrzepliwie zaleca się ocenę bilansu korzyści i ryzyka takiego leczenia w regularnych odstępach czasu [I/C].
- Potencjalnymi kandydatami do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego są chorzy z pojedynczym epizodem samoistnej ŻChZZ, u których występuje antykoagulant toczniowy, potwierdzony niedobór białka C lub białka S, homozygotyczna postać czynnika V Leiden lub mutacja genu protrombiny G20210A. Nie wykazano korzyści klinicznych z przedłużonej antykoagulacji w przypadku heterozygotycznej postaci czynnika V Leiden lub mutacji genu protrombiny PTG20210A.
- Czas trwania leczenia przeciwkrzepliwego powinien zależeć nie tylko od ryzyka nawrotu ZP, ale też od ryzyka krwawienia. Najistotniejszymi klinicznie czynnikami ryzyka poważnego krwawienia związanego z leczeniem przeciwkrzepliwym są: starszy wiek (zwłaszcza >75 lat), przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego, szczególnie gdy nie było związane z odwracalną przyczyną, przebyty udar mózgu o innej etiologii niż zatorowość sercowopochodna, przewlekła choroba nerek lub wątroby, jednoczesne leczenie przeciwplatekcyjne (należy go unikać, gdy to tylko możliwe), inna poważna ostra lub przewlekła choroba, słaba kontrola leczenia przeciwkrzepliwego i jego suboptymalne monitorowanie.
- Wszczepienie filtru do żyły głównej dolnej można rozważyć u chorego z bezwzględными przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego i wysokim ryzykiem nawrotu ŻChZZ [IIb/B].
- Nie zaleca się rutynowego wszczepiania filtrów do żyły głównej dolnej u chorych z ZP [III/B].

[Torbicki 2008]

2.2.3. Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w ortopedii

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych (DVT i/lub PE) u chorych poddawanych, dużym operacjom ortopedycznym bez stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej jest bardzo duże – w alloplastyce stawu biodrowego wynosi 42-57%, a stawu kolanowego - 42-85%. Na podstawie analizy dużych grup (44 844 pacjentów poddawanych alloplastyce stawu biodrowego albo stawu kolanowego z 47 badań klinicznych) wykazano, że zastosowanie właściwej profilaktyki farmakologicznej średnio przez 8 dni zmniejsza to ryzyko w okresie hospitalizacji (średnio 13 dni po zabiegu) do 0,5% (po alloplastyce stawu biodrowego) i 1% (po alloplastyce stawu kolanowego), ale całkowicie go nie eliminuje. Z innych badań wynika, że u 2–5 % pacjentów po dużych zabiegach ortopedycznych rozwija się w okresie do 3 miesięcy po wypisaniu ze szpitala objawowa VTE. Na podstawie przeglądu systematycznego ośmiu badań klinicznych obejmujących ponad 2900 pacjentów po dużych operacjach ortopedycznych porównano skuteczność i bezpieczeństwo trwającej 7–10 dni profilaktyki za pomocą enoksaparyny, dalteparyny, warfaryny lub fondaparynuksu, z profilaktyką długoterminową (co najmniej 21 dni). U pacjentów otrzymujących przedłużoną profilaktykę stwierdzono mniej epizodów objawowej VTE ogółem (RRR [relative risk reduction – względna redukcja ryzyka] 62%, 23-81), a także mniej objawowych i bezobjawowych przypadków DVT oraz PE (RRR 86%, 53-96). Skutkiem przedłużenia profilaktyki z 10–14 dni do 35 dni po operacji jest uniknięcie dziewięciu zachorowań na objawową VTE na 1 tys. pacjentów. Jednocześnie zaobserwowano więcej „małych” powikłań krwotocznych, bez zwiększenia częstości klinicznie istotnych krwawień. Dlatego aktualne zalecenia przewidują przedłużenie profilaktyki przeciwzakrzepowej do 35 dni po alloplastyce stawu biodrowego.

Skuteczność VKA (warfaryna, INR 2-3) stosowanego przez 6 tygodni po alloplastyce stawu biodrowego była podobna do LMWH w odniesieniu do bezobjawowej DVT. Groźnym powikłaniem była jednak PE, która wystąpiła u 4 na 636 leczonych VKA pacjentów, a u żadnego spośród leczonych LMWH. Ponadto w grupie VKA stwierdzono 4-krotne (RR 3,9; 95% CI, 1,9-8,1) zwiększenie ciężkich krwawień, w tym jedno śmiertelne krwawienie z przewodu pokarmowego. W Polsce VKA, podobnie jak UFH, rzadko znajdują zastosowanie w profilaktyce przeciwzakrzepowej w zabiegach operacyjnych.

Zapobiegawcze stosowanie fondaparynuksu u chorych poddawanych dużym operacjom ortopedycznym nie wydaje się redukować liczby powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z LMWH. Może jednak zwiększyć liczbę ciężkich krwawień o 9 na 1 tys.. Najbardziej na te powikłania są narażeni chorzy w podeszłym wieku, o masie ciała poniżej 50 kg.

W ostatnich latach nowe doustne leki przeciwkrzepliwie – bezpośrednie inhibitory czynnika Xa – rywaroksaban i apiksaban, oraz bezpośredni inhibitor trombiny – dabigatran weszły do praktyki klinicznej i zostały zarejestrowane do profilaktyki VTE w alloplastyce stawu biodrowego lub stawu kolanowego. W metaanalizie obejmującej ponad 30 tys. pacjentów wykazano, że inhibitory czynnika Xa nieznacznie skuteczniej zapobiegają pooperacyjnej objawowej DVT w porównaniu z enoksaparyną (redukcja epizodów zakrzepowych o mniej więcej trzy zachorowania na 1 tys. operowanych).

Nie stwierdzono różnic w częstości występowania PE, śmiertelności i częstości ciężkich powikłań krwotocznych. Dużą zaletą doustnych inhibitorów czynnika Xa i dabigairanu jest możliwość uniknięcia wstrzyknięć LMWH i związana z tym poprawa jakości życia. Jest to szczególnie istotne u pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego, u których zalecana profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna trwać 35 dni. Ich głównymi wadami są większy koszt, brak w szczególnych sytuacjach klinicznych powszechnie dostępnej, wystandaryzowanej laboratoryjnej metody monitorowania działania przeciwkrzepliwego, brak swoistego antidotum oraz brak danych na temat bezpieczeństwa w długotrwałej obserwacji. Sposób postępowania w powikłaniach krwotocznych w trakcie leczenia nowymi doustnymi antykoagulantami zależy od nasilenia i umiejscowienia krwawienia, czas działania nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych jest jednak stosunkowo krótki (okres półtrwania T_{1/2} wynosi 7–14 godzin), co ułatwia opanowanie krwawień.

W dużych operacjach ortopedycznych ryzyko powikłań krwotocznych profilaktyki z zastosowaniem LMWH zależy od czasu podania leku w okresie okołoperacyjnym. Wykazano, że włączenie LMWH na 2 godziny przed zabiegiem lub do 4 godzin po zabiegu powoduje ciężkie powikłania krwotoczne u 5–10% operowanych, a zachowanie odstępu 12 godzin przed i 12–24 godzin po zabiegu zmniejsza ten odsetek do 1–3. Odsetek powikłań zakrzepowych przy rozpoczęciu profilaktyki 12 godzin po operacji jest nieznamiennie większy w porównaniu ze stosowaniem LMWH przed operacją. Zastrzeżenia budzi jednak w tym zestawieniu uwzględnienie w analizie bezobjawowej VTE, której kliniczne znaczenie nie jest w pełni poznane, a także pośredni sposób dokonania porównań. VKA podaje się 12 godzin przed zabiegiem albo zaraz po nim. Stosowanie fondaparynuksu i nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (apiksaban, dabigatran, rywaroksaban) rozpoczyna się po zabiegu operacyjnym.

Nie poleca się u chorych poddawanych dużym operacjom ortopedycznym stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) ze względu na mniejszą skuteczność w porównaniu z lekami przeciwkrzepliwymi. Badanie PEP przeprowadzone na grupie około 17 500 pacjentów operowanych z powodu złamania biodra lub poddawanych alloplastyce stawu biodrowego wykazało, że podawanie ASA w dawce 160 mg/24 h przez 35 dni nie zmniejszyło częstości PE, a zredukowało tylko o 28% względne ryzyko objawowej DVT (RR 0,72; 95% CI, 0,53–0,96). Ryzyko powikłań krwotocznych wymagających przetoczenia krwi było w grupie ASA nieznacznie zwiększone (RR 0,72; 95% CI, 0,53–0,96), bez wpływu na konieczność reoperacji lub śmiertelność. Bilans skuteczność-bezpieczeństwo dla ASA nie jest korzystny.

Należy podkreślić, że w profilaktyce przeciwzakrzepowej, szczególnie po alloplastyce stawu kolanowego, bardzo duże znaczenie mają metody mechaniczne w ES i IPC, które powinny być stosowane łącznie z metodami farmakologicznymi. Poleca się przenośne, zasilane z baterii IPC nowej generacji, zaopatrzone w rejestrator czasu stosowania, które nie wymagają „przykucia” pacjenta do łóżka.

[Zawilska 2015]

2.2.4. Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u kobiet w ciąży

Zmianom adaptacyjnym przebiegającym w ciąży podlega m.in. układ hemostazy. Ogólnie rzecz biorąc, w okresie ciąży obserwuje się tendencje do nadkrzepliwości. Zjawisko to jest najbardziej nasilone w okresie okołoporodowym, co ma uchronić kobietę przed nadmierną utratą krwi. Konsekwencją tego jest jednak zwiększone ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, które w ciąży jest cztero-pięciokrotnie wyższe niż poza nią. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest u ciężarnej dwukrotnie wyższe niż u kobiety stosującej tabletki antykoncepcyjne.

Epidemiologia

W krajach rozwiniętych żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ, VTE) stanowi główną przyczynę zgonów kobiet związanych z okresem ciąży i porodu. Szacuje się, że epizod ŻChZZ może wystąpić u jednej na 1 tys. ciężarnych, a ryzyko zgonu z powodu zatorowości płucnej (PE) wynosi 1-1,5 na 100 tys. Częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych rozkłada się dość równomiernie na trzy trymestry ciąży, przy czym dwie trzecie z nich występuje w trakcie ciąży, a najwyższe ryzyko zatoru tętnicy płucnej obserwowane jest w poroku. Ze względu na trudności w rozpoznawaniu VTE u kobiet ciężarnych duża część przypadków, szczególnie tych o łagodnym przebiegu, pozostaje niezdiagnozowana. Epizod żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych może wystąpić zarówno we wczesnej ciąży, przed pierwszą wizytą kobiety ciężarnej u ginekologa, jak i po porodzie, po wypisie pacjentki ze szpitala. Nieleczona bądź leczona niewłaściwie ŻChZZ może prowadzić do zgonu, a w wielu przypadkach – pozostawić po sobie poważne konsekwencje zdrowotne w postaci przewlekłego nadciśnienia płucnego, niewydolności żylnych czy zespole zatorowego.

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych w ciąży jest uzasadnione w następujących przypadkach:

- leczenie ŻChZZ w okresie ciąży lub porodu,
- profilaktyka ŻChZZ w okresie ciąży i porodu u kobiet z podwyższonym ryzykiem ŻChZZ,
- kontynuacja leczenia przeciwzakrzepowego u kobiet stosujących przewlekłą antykoagulację,
- profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet z zespołem hiperstymulacyjnym,
- zapobieganie poronieniom w zespole antyfosfolipidowym.

Diagnostyka

Diagnostyka zatorowości płucnej i zakrzepicy żylnych u ciężarnej jest podobna jak poza ciążą. Podstawowym badaniem, które wykonuje się w warunkach klinicznych u pacjentki z podejrzeniem zakrzepicy żylnych, ale warto przeprowadzić je również w razie podejrzenia zatoru tętnicy płucnej, jest ultrasonografia uciskowa żył kończyn dolnych.

W przypadku, gdy w badaniu ultrasonograficznym nie stwierdza się obecności zakrzepicy, a utrzymują się objawy sugerujące obecność zatoru płucnego, konieczne jest wykonanie badania, które umożliwi bezpośrednie uwidocznienie materiału zatorowego w naczyniach płucnych, tj. spiralnej tomografii komputerowej.

Badaniem coraz rzadziej już obecnie wykonywanym jest scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc.

Badania rutynowo wykonywane w diagnostyce PE – EKG, RTG klatki piersiowej, echo serca czy gazometria – są pomocne w wykluczeniu innej przyczyny dolegliwości, takiej jak choroby mięśnia sercowego, zapalenie płuc czy odma.

Ocena stężenia D-dimeru zazwyczaj nie wnosi nic do diagnostyki ze względu na fizjologiczny wzrost stężenia D-dimeru w okresie ciąży.

Diagnostyka radiologiczna u ciężarnych budzi dużo emocji. W przypadku podejrzenia zatoru tętnicy płucnej potwierdzenie bądź wykluczenie rozpoznania jest konieczne i przewyższa ryzyko dla płodu. Zarówno nierozpoznanie choroby, jak i diagnoza „na wyrost” mogą być niebezpieczne i zaważyć na dalszych losach pacjentki.

Objawy kliniczne

Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych. U ciężarnych kobiet obrzęki kończyn dolnych nie należą do rzadkości. Występują zwykle w drugiej połowie ciąży i są najbardziej widoczne w okolicy kostki i stóp. Typowe dla tego stanu są symetryczne obrzęki obu kończyn, bez towarzyszącej bolesności, zwykle ustępujące po nocnym wypoczynku lub przyjęciu pozycji z uniesieniem nóg do góry. Patologiczny obrzęk związany z obecnością zakrzepicy żył głębokich dotyczy najczęściej jednej kończyny dolnej, zwykle lewej. Ta predyspozycja do umiejscawiania się zakrzepicy po jednej stronie jest skutkiem stosunków anatomicznych między naczyniami biodrowymi – prawa tętnica biodrowa krzyżuje od góry lewą żyłę biodrową, wywołując jej dodatkowy ucisk i spowolnienie przepływu krwi. Typowymi objawami zakrzepicy są obrzęk całej kończyny oraz bolesność w przebiegu zajętego odcinka żyły udowej, najczęściej w okolicy pachwiny, ponieważ zazwyczaj zakrzepica lokalizuje się w odcinku proksymalnym – biodrowo-udowym. Cała kończyna może być nadmiernie ucieplona i zasiniona. Często wystąpienie obrzęku i bolesności kończyny poprzedza ból w okolicy lędźwiowej związany z zajęciem procesem chorobowym żyły głównej dolnej i/lub żyły biodrowej. U ciężarnych zakrzepica może lokalizować się również w żyłach trzewnych lub żyłach kończyn górnych, dając typowe objawy, lecz jest to, podobnie jak poza ciążą, zjawisko niezwykle rzadkie.

Zator tętnicy płucnej. Objawy zatorowości płucnej u kobiet ciężarnych są takie same jak poza ciążą, ale są maskowane przez typowe dolegliwości ciążowe, co może spowodować znaczne opóźnienie rozpoznania. Duszność i przyspieszony oddech, wykle towarzyszące zatorowości płucnej, występują często u zdrowych ciężarnych, co wynika z uniesienia kopuły przepony i spłycenia toru oddychania. W prawidłowo przebiegającej ciąży objawy te pojawiają się w III trymestrze ciąży, mają największe nasilenie około 32.-36. tygodnia, po tym czasie zaś ulegają zmniejszeniu ze względu na obniżanie się dna macicy związane z procesem zstępowania główki w miednicy i zmniejszania objętości płynu owodniowego. Za podejrzeniem zatorowości płucnej przemawia nagle pojawienie się duszności, często z towarzyszącym bólem w klatce piersiowej i obrzękiem lewej kończyny dolnej. Do innych, rzadszych objawów należą krwioplucie, kaszel oraz gorączka. Najczęstszym źródłem zatoru tętnicy płucnej jest układ żył głębokich lewej kończyny dolnej (90%). W okresie połogu źródłem materiału skrzeplinowego mogą być żyły miednicy, jednak zator tego pochodzenia w praktyce klinicznej raczej należy do rzadkości. Zator tętnicy płucnej często mylony jest z innymi chorobami dróg oddechowych lub układu krążenia, które mogą powodować podobne objawy, jednak w przypadku ciężarnych zasadą powinno być zawsze wykluczenie zawału płuca spowodowanego zatorowością.

W większości przypadków (w ok. 90%) materiał zatorowy jest drobny, zator ma postać „niemasywną” (zator niskiego ryzyka zgonu) i nie stanowi bezpośredniego zagrożenia życia. U wielu pacjentek z tej grupy epizod zatorowości pozostaje nierozpoznany i mają one postawione inne rozpoznania, najczęściej zapalenie płuc. W pozostałej grupie pacjentek zator ma postać „masywną” (zator wysokiego ryzyka zgonu), powodując zablokowanie dużych pni tętnic płucnych, przebiega z niestabilnością hemodynamiczną, sinicą i objawami wstrząsu. Ciśnienie krwi jest w tych przypadkach bardzo niskie ze względu na mały napływ krwi krążenia płucnego i w konsekwencji mały rzut lewej komory, natomiast w odróżnieniu od innych postaci wstrząsu obserwuje się przepełnienie żył szyjnych, które wynika z ostrej niewydolności prawej komory serca (spowodowanej utrudnionym wypływem krwi do płuc). Objawom wstrząsu może towarzyszyć ból zamostkowy, wynikający z ostrego przeciążenia serca. Cechy przeciążenia prawej komory obecne są również w badaniach echokardiograficznym i elektrokardiograficznym. Znaczna część pacjentek umiera przed udzieleniem pomocy lekarskiej.

Leczenie

Podsawowymi zasadami prawidłowego postępowania w przypadkach ŻChZZ u kobiet ciężarnych są: „czujność diagnostyczna”, czyli świadomość możliwości wystąpienia tego powikłania, obiektywne potwierdzenie rozpoznania metodami obrazowymi oraz zastosowania odpowiedniego leczenia przez cały okres ciąży i połogu, minimum przez 3 miesiące.

W każdym przypadku uzasadnionego podejrzenia klinicznego zakrzepicy żyłnej lub zatorowości płucnej leczenie powinno zostać wdrożone jak najszybciej. Po wykluczeniu ŻChZZ terapię można odstawić, natomiast opóźnienie jej rozpoczęcia z powodu oczekiwania na wykonanie badań obrazowych może mieć tragiczne skutki dla pacjentki.

Schemat leczenia ŻChZZ jest podobny do tego u kobiety nieciążarnej. Do podstawowych leków stosowanych zarówno w profilaktyce, jak i w terapii ŻChZZ u ciężarnych należą heparyny. Leczenie niemasywnego zatoru tętnicy płucnej (zatoru niskiego ryzyka zgonu) jest takie samo jak zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych i ma charakter farmakologiczny. W leczeniu niemasywnego zatoru i zakrzepicy żył głębokich preferowane są obecnie heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), które nie ustępują skutecznością heparynie standardowej, niefrakcjonowanej (UFH), a powodują mniej działań niepożądanych i są łatwiejsze w dawkowaniu. Zator masywny (wysokiego ryzyka zgonu) jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia i może wymagać wdrożenia terapii trombolitycznej, ewentualnie pilnego działania operacyjnego (embolektomia płucna).

Heparyny (UFH i LMWH) podaje się podskórnie lub dożylnie, ponieważ są niekatywne po aplikacji doustnej. Żaden z preparatów heparyny nie przechodzi przez łożysko, są one więc zupełnie bezpieczne dla płodu.

Antagonistów witaminy K: warfarynę i acenokumarol, podaje się w okresie ciąży wyjątkowo rzadko ze względu na znane działania niepożądane. Ich stosowanie ogranicza się w zasadzie do podawania w II trymestrze ciąży w niewielkiej grupie pacjentek z mechanicznymi protezami zastawkowymi serca oraz w okresie połogu.

Skuteczność i bezpieczeństwo nowych, doustnych leków przeciwkrzepliwych, takich jak bezpośrednie inhibitory trombiny czy czynnika Xa, nie zostały jeszcze określone u kobiet ciężarnych. Generalnie leki przeciwzakrzepowe inne niż LMWH czy UFH (sporadycznie antagoniści wit. K) są zalecane u ciężarnych jedynie w przypadku niemożności stosowania powyższych, np. w przypadku ciężkich reakcji alergicznych czy rozwoju immunologicznej małopłytkowości indukowanej heparyną (HITT).

Heparyny drobnocząsteczkowe. Leczenie wstępne dawką terapeutyczną powinno trwać 7 dni. Wtórna profilaktyka powinna zawsze trwać co najmniej do końca połogu, w sumie przez minimum 3 miesiące od wystąpienia powikłania. Trzeba o tym pamiętać, szczególnie jeśli zakrzepica/zatorowość miała miejsce w III trymestrze ciąży lub w połogu, ponieważ w takim przypadku okres wtórnej profilaktyki należy odpowiednio przedłużyć. W pewnych sytuacjach, np. kiedy zatorowość miała postać zagrażającą życiu, doszło do rozwoju nadciśnienia płucnego lub istnieje duże ryzyko nawrotu, konieczne jest kontynuowanie profilaktyki przez znacznie dłuższy czas, a często przez całe życie.

Tabela 7. Dawki heparyn stosowane u kobiet ciężarnych.

Lek	Dawka profilaktyczna	Dawka pośrednia	Dawka dostosowana
UFH	5 000 j.m. s.c. co 12 h	Dawka utrzymująca aktywność anty-Xa 0,1-0,3 j.m./ml, co 12 h	Dawka terapeutyczna, utrzymująca aPTT w przedziale terapeutycznym, co 12 h
Enoksapryna	40 mg s.c. co 24 h	40 mg s.c. co 12 h	1 mg/kg mc. co 12 h
Dalteparyna	5 000 j.m. s.c. co 24 h	5 000 j.m. s.c. co 12 h	100 j.m./kg mc. s.c. co 12 h
Nadroparyna	3 800 j.m. s.c. co 24 h	3 800 j.m. s.c. co 12 h	85 j.m./kg mc. s.c. co 12 h

aPTT (activated partial thromboplastin time) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; UHF (unfractionated heparin) – heparyna standardowa, niefrakcjonowana

Tabela 8. Rekomendowane profilaktyczne dawki heparyn drobnocząsteczkowych stosowanych w ciąży.

Masa ciała pacjentki	Enoksaparyna	Dalteparyna
< 50 kg	20 mg dziennie	2 500 j.m. dziennie
50–90 kg	40 mg dziennie	5 000 j.m. dziennie
90–130 kg	60 mg dziennie	7 500 j.m. dziennie
130–170 kg	80 mg dziennie	9 000 j.m. dziennie
> 170 kg	0,6 mg/kg dziennie	75 j.m./kg mc. dziennie
Dawka pośrednia dla kobiety ważącej 50–90 kg	40 mg, 2 x dziennie	5 000 j.m., 2 x dziennie

Tabela 9. Rekomendowane dawki terapeutyczne heparyn drobnocząsteczkowych stosowanych w ciąży.

Masa ciała pacjentki	Enoksaparyna	Dalteparyna
< 50 kg	40 mg, 2 x dziennie	5 000 j.m., 2 x dziennie
50–69 kg	60 mg, 2 x dziennie	6 000 j.m., 2 x dziennie
70–90 kg	80 mg, 2 x dziennie	8 000 j.m., 2 x dziennie
> 90 kg	100 mg, 2 x dziennie	10 000 j.m., 2 x dziennie
Przed porodem	1 mg/kg mc., 2 x dziennie	100 j.m./kg mc., 2 x dziennie
Po porodzie	1,5 mg/kg, 1 x dziennie	200 j.m./kg mc., 1 x dziennie

[Dębska i Dębski 2015]

2.2.5. Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)

Niedokrwienie kończyn dolnych to stan, w którym podaż tlenu do tkanek kończyn dolnych jest niewystarczająca wskutek przewlekłe upośledzonego przepływu krwi w tętnicach.

W zależności od nasilenia objawów wyróżnia się okresy zaawansowania choroby: bezobjawowy, chromanie >200 m (łagodne), chromanie <200 m (umiarkowane i ciężkie), ból spoczynkowy, martwica i owrzodzenia niedokrwienne.

Krytyczne niedokrwienie kończyny (KNK, CLI) rozpoznaje się u chorego z przewlekłym niedokrwieniem, gdy występuje ból spoczynkowy, martwica lub owrzodzenie (III/IV okres wg Fontaine'a).

[Medycyna Praktyczna, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.27.1..html>]

Epidemiologia

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się do KNK.

Etiologia i patogenez

Patofizjologia KNK nie została dokładnie poznana. Obecna wiedza opiera się głównie na danych epidemiologicznych dotyczących czynników ryzyka, na bezpośrednich pomiarach u chorych oraz ekstrapolacji wyników doświadczeń na zwierzętach i badań in vitro. Zmiany w tętnicach są spowodowane miażdżycą. Upośledzenie makrokrażenia i spadek ciśnienia perfuzyjnego w kończynach są wynikiem stopniowego postępu miażdżycy, a bardziej gwałtowne zmniejszenie ukrwienia jest spowodowane zakrzepicą na zmianach miażdżycowych. Miejscowa zakrzepica może być następstwem aktywacji płytek krwi i krwinek białych pod wpływem kontaktu z owrzodziałymi lub pękniętymi blaszkami miażdżycowymi, czemu prawdopodobnie towarzyszy upośledzenie miejscowych mechanizmów przeciwdziałających krzepnięciu krwi.

[Krzyszowski 2002]

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe: początkowo bez dolegliwości, z czasem łatwa męczliwość kończyn, zwiększona wrażliwość na zimno, parestezje. Chorzy najczęściej zgłaszają się do lekarza z powodu chromania przestankowego, czyli bólu występującego z dość stałą regularnością po wykonaniu określonej pracy mięśniowej (przejściu określonego dystansu). Ból (niekiedy opisywany przez chorych jako zdrętwienie, zeszywnienie mięśni) w mięśniach poniżej miejsca zwężenia/niedrożności tętnicy, nie promieniuje, zmusza chorego do zatrzymania się i ustępuje samoistnie po kilkudziesięciu sekundach lub kilku minutach odpoczynku. Najczęściej ból lokalizuje się w mięśniach łydki. Chromanie stopy (ból głęboko w środkowej części stopy [mięśnie krótkie stopy]) występuje rzadko, częściej w zakrzepowo-zarostowym zapaleniu tętnic (chorobie Buergera) i w cukrzycy. U chorych z niedrożnością aorty lub tętnic biodrowych może wystąpić zespół Leriche'a – chromanie przestankowe, brak tętna w pachwinach, zaburzenia wzroku.

Objawy przedmiotowe: skóra stóp blada lub sina (zwłaszcza w pozycji stojącej), chłodna, w zaawansowanych stadiach ze zmianami troficznymi (przebarwienia, utrata owłosienia, owrzodzenia i martwica); zaniki mięśniowe, słabe, nieobecne lub asymetryczne tętno na tętnicach poniżej zwężenia/zamknięcia, niekiedy szmer naczyniowy nad dużymi tętnicami kończyn. Chory z silnym bólem stara się układać niedokrwioną kończynę jak najniżej (zwykle zwieszając ją z łóżka). Na kończynach dolnych tętno ocenia się na tętnicach: grzbietowej stopy (na grzbiecie stopy pomiędzy I i II kością śródstopia; u 8% zdrowych ludzi niewyczuwalne), piszczelowej tylnej (za kostką przyśrodkową), podkolanowej (w dole podkolanowym), udowej (w pachwinie, tuż poniżej więzadła pachwinowego).

[Medycyna Praktyczna, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.27.1..html>]

Diagnostyka

Stosuje się następujące badania pomocnicze:

1. Wskaźnik kostkowo-ramienny (syn. wskaźnik kostka–ramię, ABI): iloraz ciśnienia skurczowego zmierzonego za pomocą detektora doplerowskiego fali ciągłej na stopie i ciśnienia skurczowego zmierzonego na ramieniu (jeśli jest różne na obu ramionach, uwzględnij wyższe); prawidłowo 0,9–1,15; <0,9 świadczy o obecności zwężeń (w krytycznym niedokrwieniu zwykle wynosi <0,5), >1,3 przemawia za nieprawidłową sztywnością naczyń (np. u chorych na cukrzycę). W razie niemożności uciśnięcia tętnic goleni z powodu ich sztywności →

wskaźnik paluch–ramię (TBI): zasada pomiaru identyczna jak ABI, pomiaru ciśnienia skurczowego dokonuje się na paluchu; ciśnienie zmierzone na paluchu jest prawidłowo niższe o ~10 mm Hg od ciśnienia na poziomie kostek; prawidłowo TBI >0,7 – wartości mniejsze wskazują na możliwość niedokrwienia kończyny dolnej.

2. Test marszowy na bieżni ruchomej: w razie wątpliwości diagnostycznych, szczególnie przy granicznych wartościach wskaźnika ABI oraz w celu obiektywizacji dystansu chromania, przed wysiłkiem i na szczycie wysiłku mierzy się ABI; jeśli przyczyną bólu zmuszającego do przerywania próby jest niedokrwienie, to ciśnienie na poziomie kostek po wysiłku powinno być znacznie niższe niż przed wysiłkiem (często <50 mm Hg).

3. Badania obrazowe: USG tętnic – podstawowa metoda wstępnej diagnostyki u chorych kwalifikowanych do leczenia inwazyjnego oraz w monitorowaniu wyników leczenia operacyjnego (drożności protez i pomostów) i interwencji wewnątrznaczyniowych; badanie to należy wykonywać zawsze po szczegółowym badaniu przedmiotowym oraz po zmierzeniu ABI. Angio-TK i angio-MR pozwalają ocenić cały układ naczyniowy i rodzaj zmian w ścianie naczynia oraz zakwalifikować chorego do właściwego postępowania inwazyjnego; nie stosuj do badań przesiewowych. Arteriografię wykonuje się w razie wątpliwości diagnostycznych lub w ramach procedury leczniczej.

[Medycyna Praktyczna, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.27.1..html>]

Leczenie i cele leczenia

Pełne postępowanie wymaga wielodyscyplinarnej kontroli czynników ryzyka rozwoju miażdżycy, zapewnienia rewaskularyzacji w największym możliwym zakresie, zoptymalizowania leczenia ran, stosowania wygodnego obuwia, leczenia zakażeń i rozpoczęcia rehabilitacji.

Fundamentalnym celem leczenia jest przywrócenie przepływu krwi w tętnicach i uratowanie kończyny. Należy bez zbędnej zwłoki przeprowadzić rewaskularyzację u wszystkich pacjentów z objawami CLI, jeśli jest to technicznie możliwe. Należy rozpocząć farmakoterapię z użyciem przynajmniej leków przeciwplatekcyjnych i statyn.

Przezkórna angioplastyka jest uznaną metodą pierwszego wyboru w rewaskularyzacji obejmującej tętnice piszczelowe, a pomostowanie jest procedurą rezerwową, wykonywaną w razie potrzeby. U pacjentów z nasiloną zgorzelą lub posocznicą leczenie operacyjne metodą otwartą prawdopodobnie zapewnia szybszy przepływ krwi do kończyny.

W wyselekcjonowanej grupie chorych, u których nie można było wykonać zabiegu rewaskularyzacyjnego lub zabieg taki skończył się niepowodzeniem, leczenie farmakologiczne niejednokrotnie pozwala na uniknięcie lub odroczenie dużej amputacji i dlatego należy je rozważyć. Dotychczas nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność leczenia farmakologicznego jako metody pierwszego wyboru w leczeniu KNK. Przyjmuje się raczej, że stanowi ono uzupełnienie zabiegów rewaskularyzacyjnych - przezkórnych lub operacji naczyniowych, za czym przemawiają pewne dane świadczące o poprawie zarówno wczesnych, jak i średnioterminowych wyników zabiegu, przy minimalnym zagrożeniu dla chorego.

U pacjentów z CLI niekwalifikującym się do rewaskularyzacji jedynymi lekami wykazującymi korzystne działanie w badaniach z randomizacją są prostanoidy.

[Kardiologia Polska 2011, Medycyna Praktyczna 2002, <http://www.mp.pl/artykuly/13477>]

2.3. Technologie alternatywne

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

W opiniach ekspertów, przedstawionych na potrzeby raportu AOTM-BP-434-9-2014 wskazano, że w przypadku unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej i związanym z tym wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, Konsultant Krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii (KK) neguje w swojej opinii potrzebę stosowania leków przeciwzakrzepowych poza wskazaniami przewidzianymi w ChPL, powołując się na aktualne (z 2014 r.) wytyczne kliniczne pt. „Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu”. Jednocześnie KK nie wskazuje obecnej praktyki klinicznej w ww. wskazaniu [AOTM-BP-434-9-2014].

Piśmiennictwo dotyczące krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych wskazuje, że terapią z wyboru jest jak najszybsze leczenie wewnątrznaczyniowe lub operacyjne. Zalecenia dotyczące farmakoterapii odnoszą się jedynie do grupy chorych, u których nie można było wykonać zabiegu rewaskularyzacyjnego lub zabieg taki skończył się niepowodzeniem, i wskazują na zastosowanie prostanoidów. Wobec powyższego nie można

wskazać technologii alternatywnych dla zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych ww wskazaniu: krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) [AOTM-BP-434-9-2014].

W odniesieniu do profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży, odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują jedynie zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, wobec czego niemożliwe było wskazanie komparatora [AOTM-BP-434-9-2014].

W opiniach ekspertów, od których otrzymano opinie eksperckie na potrzeby opracowania niniejszych materiałów analitycznych, do alternatywnych technologii medycznych dla substancji czynnych: dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, należą:

1. Konsultanci Krajowi (KK) w dziedzinach: chirurgii ogólnej oraz chirurgii naczyniowej wskazali na brak alternatywnej technologii medycznej dla ocenianych substancji czynnych w przypadku następujących wskazań:

- terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne;
- profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży.

KK w dziedzinie chirurgii naczyniowej wskazał na możliwość stosowania heparyny niefrakcjonowanej w ww. wskazaniach pozarejestacyjnych, jednocześnie podkreślając, że jej stosowanie generuje zwiększenie kosztów wynikających z konieczności hospitalizacji pacjenta w celu podania HNF we wlewie ciągłym, wymagającym regularnej kontroli APTT. KK w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu nie wyraził swojej opinii w tym zakresie.

2. W przypadku unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej), KK w dziedzinie chirurgii ogólnej wskazał na możliwość stosowania u tych pacjentów nowych doustnych antykoagulantów (NDA, DAnonVKA), a KK w dziedzinie chirurgii naczyniowej wskazał na możliwość stosowania fondaparinyksu (lek dostępny, nierefundowany). KK w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu nie wyraził swojej opinii w tym zakresie.

3. Dla wskazania „krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)”, KK w dziedzinie chirurgii ogólnej wskazał na brak dostępnych alternatywnych technologii medycznych. Natomiast KK w dziedzinie chirurgii naczyniowej wskazał, że leczeniem z wyboru jest leczenie operacyjne, którego celem jest doprowadzenie krwi do niedokrwionej kończyny lub amputacja, jeśli operacja rekonstrukcyjna tętnic nie jest możliwa. Ponadto wskazał na możliwość stosowania leków przeciwplatek w profilaktyce epizodów naczyniowych i podkreślił, że stosowanie HDCz nie jest alternatywą dla leków przeciwplatek i nie zastąpi stosowania leków przeciwplatek (ASA) u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych. KK w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu nie wyraził swojej opinii w tym zakresie.

4. KK w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu wskazał, że zastosowanie ocenianych substancji czynnych powinno mieć miejsce jedynie we wskazaniach określonych w ChPL, przy czym nie przedstawił uzasadnienia takiego stanowiska.

Szczegóły opinii eksperckich w zakresie alternatywnych technologii medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Wskazane przez ekspertów klinicznych alternatywne technologie medyczne dla ocenianych substancji czynnych w poszczególnych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne			
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	- aktualnie brak alternatywnej technologii medycznej		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak –	–	–	–

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu			
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<ul style="list-style-type: none"> - Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, zasadniczym sposobem prowadzenia tego rodzaju terapii (terapia pomostowa) pozostaje odstawienie antagonistów witaminy K i, o ile to konieczne, leczenie heparyną niefrakcjonowaną (HNF) lub heparyną drobnocząsteczkową. Ze względu na możliwość uniknięcia kosztów hospitalizacji związanej ze stosowaniem HNF we wlewie ciągłym wymagającym regularnej kontroli APTT, w przypadku konieczności wdrożenia terapii pomostowej, sposobem najczęściej stosowanym w tego rodzaju postępowaniu pozostaje wykorzystanie heparyny drobnocząsteczkowej podawanej podskórnie. - W chwili obecnej oprócz heparyny drobnocząsteczkowej podawanej podskórnie oraz heparyny niefrakcjonowanej podawanej dożylnie: pod kontrolą APTT nie stosuje się innych leków przeciwkrzepliwych w terapii pomostowej. - Jest to zgodne z zaleceniami ACCP z 2012 roku, a także „Polskich Wytycznych Profilaktyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej” (2012 r.) oraz aktualnym „Konsensusem Polskim” z 2012 roku. Ze względu na możliwość uniknięcia kosztów hospitalizacji związanej ze stosowaniem HNF we wlewie ciągłym wymagającym regularnej kontroli APTT, w przypadku konieczności wdrożenia terapii pomostowej, sposobem najczęściej stosowanym w tego rodzaju postępowaniu pozostaje wykorzystanie heparyny drobnocząsteczkowej podawanej podskórnie. 		
unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej)			
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - obiecujące wyniki badań w grupie tzw. nowych doustnych antykoagulantów (NDA, DAnonVKA) w profilaktyce przedłużonej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	–	–	–
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<ul style="list-style-type: none"> - W chwili obecnej oprócz heparyny drobnocząsteczkowej zalecanej w „Polskich wytycznych Profilaktyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej” (2012 r.) oraz Polskie Towarzystwo Ortopedii i Traumatologii, te ostatnie dopuszczają stosowanie preparatu <u>fondaparinyuks</u>. W profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii <u>nie stosuje się innych leków przeciwkrzepliwych</u>. 		
profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży			
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - aktualnie brak alternatywnej technologii medycznej 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	–	–	–
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<ul style="list-style-type: none"> - W chwili obecnej poza heparyną niefrakcjonowaną, w praktyce stosowaną jedynie w warunkach szpitalnych oraz heparyną drobnocząsteczkową, nie stosuje się innych leków przeciwkrzepliwych w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży. - W przeciwieństwie do doustnych antykoagulantów, antagonistów witaminy K, heparyny drobnocząsteczkowe nie przechodzą przez łożysko. Do chwili obecnej nadal brak podobnych obserwacji odnoszących się do nowych leków antykoagulacyjnych, a wytyczne ACCP wypowiadają się przeciwko stosowaniu nowych leków antykoagulacyjnych z grupy bezpośrednich doustnych inhibitorów czynnika 11a i Xa w tym wskazaniu. 		
krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)			
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner –	<ul style="list-style-type: none"> - aktualnie brak alternatywnej technologii medycznej 		

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej			
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	–	–	–
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<ul style="list-style-type: none"> - Leczeniem z wyboru krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych jest leczenie operacyjne, którego celem jest doprowadzeniem krwi do niedokrwionej kończyny lub amputacja, jeśli operacja rekonstrukcyjna tętnic nie jest możliwa. - Stosowanie leków przeciwplatek ma udokumentowane, korzystne, wielokierunkowe działanie u chorych z miażdżycą tętnic, w tym z miażdżycą tętnic kończyn dolnych. [Chest, 2012, 143,(2), supl. Acta Angiol 2007, 13, supl.D.] - Stosowanie HDCz nie jest alternatywą dla leków przeciwplatek i nie zastąpi stosowania leków przeciwplatek (ASA) u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych. 		

2.4. Opinie eksperckie

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

Do dnia przekazania opracowania otrzymano 3 odpowiedzi od ekspertów, do których wysłano prośbę o opinię. Treści nadesłanych opinii eksperckich przedstawiono w poniższych tabelach w podziale na poszczególne oceniane wskazania pozarejestacyjne.

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

Tabela 11. Opinia ekspertów na temat kluczowych przyczyn, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci po implantacji zastawki mitralnej, - po implantacji starszych typów zastawek serca, - pacjenci z licznymi czynnikami ryzyka: udar niedokrwienno mózgu, przemijający napad niedokrwienia mózgu (TIA), migotanie przedsionków (powyżej 75. rż., u których dyskontynuacja leczenia antykoagulacyjnego w przypadku przebytego udaru lub TIA, z ryzykiem krwawienia w punkcji w skali CHA2DS2Vasc powyżej 3 pkt lub też obecności skrzepliny w obrębie jam serca), kardiomiopatia. 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	- tylko zgodnie z ChPL		
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie Dalteparinum natrium, Enoxaparinum natrium, Nadroparinum calcicum powinno być finansowane ze środków publicznych w przypadkach konieczności zastosowania terapii pomostowej u chorych wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne. Przewlekłe leczenie antykoagulacyjne stosowane jest najczęściej u chorych z migotaniem przedsionków i czynnikami ryzyka powikłań zatorowych, u chorych po wszczęciu mechanicznej zastawki serca, jak również po epizodzie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, u których istnieje ryzyko nawrotu zakrzepicy. W przypadkach braku leczenia antykoagulacyjnego u chorych, u których istnieje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym (tj. udaru niedokrwienno mózgu lub zatorowości obwodowej) przekracza 10%/rok, w przypadku ryzyka umiarkowanego mieści się on w przedziale 5-10%/rok. Wśród chorych z grupy wysokiego ryzyka odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych pozostaje indywidualnie zmienny i może być znacznie wyższy, co wymaga indywidualnej oceny u każdego chorego. Wielu chorych 		

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natricum	enoxaparinum natricum	nadroparinum calcicum
	<p>przyjmujących doustne leki przeciwkrzepliwe konieczne może być wykonanie planowych zabiegów diagnostycznych lub terapeutycznych (w tym operacyjnych), wymagających, ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych, czasowego odstawienia leków przeciwkrzepliwych.</p> <ul style="list-style-type: none"> - W przypadku grupy niskiego ryzyka większość chorych może pozostać czasowo bez leczenia antykoagulacyjnego, a po wykonaniu zabiegu/operacji powrócić do dotychczasowej terapii doustnymi antykoagulantami. - Znacznie większy problem stwarza natomiast potrzeba okołozabiegowego odstawienia doustnych leków przeciwkrzepliwych u chorych z grupy ryzyka wysokiego i umiarkowanego wystąpienia powikłań krwotocznych. W tych przypadkach (w szczególności wobec wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo- zatorowych) istnieje konieczność zabezpieczeniu chorych na czas odstawienia leków doustnych parentalnie przyjmowanym i działającym krótko antykoagulantem. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, zasadniczym sposobem prowadzenia tego rodzaju terapii (terapia pomostowa) pozostaje odstawieniu antagonistów witaminy K i, o ile to konieczne, leczenie heparyną niefrakcjonowaną (HNF) lub heparyną drobnocząsteczkową. - Ze względu na możliwość uniknięcia kosztów hospitalizacji związanej ze stosowaniem HNP we wlewie ciągłym wymagającym regularnej kontroli APTT, w przypadku konieczności wdrożenia terapii pomostowej, sposobem najczęściej stosowanym w tego rodzaju postępowaniu pozostaje wykorzystanie heparyny drobnocząsteczkowej podawanej podskórnie. Sposób prowadzeniu terapii pomostowej określają zalecenia ACCP z 2012 r. (1), a także „Polskie Wytyczne Profilaktyki i leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej” (2012 r.) oraz aktualizacja „Konsensusu Polskiego” z 2011 roku (2, 3). Ponadto opinię dotyczącą prowadzeniu terapii pomostowej wyrazili polscy eksperci (4, 5). - Liczba chorych leczonych doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi jest trudna do oszacowania. Biorąc pod uwagę fakt, że takiego leczenia wymagają chorzy znajdujący się pod opieką wielu specjalistów (kardiologów, chirurgów naczyniowych, ginekologów, internistów, hematologów, ortopedów, itp.) ich liczba jest z pewnością znaczna, ale precyzyjne jej określenie jest nardo trudne. <p>1. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, Chest, 2012; 14 1 (suppl.2) 2. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012. PAMW, 2012; 122 (Suppl 2) 3. Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski” - aktualizacja 2011; Acta Angiol 2011; suppl. A. 4. Stanowisko polskich ekspertów sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego zostało opublikowane w 2012 roku w pracy: Tomasz Urbanek, Zbigniew Krasieński, Romuald Dębski, Janusz Kłoczko, Wojciech Marczyński, Piotr Pruszczyk, Witold Tomkowski, Aneta Undas, Jerzy Windyga, Krystyna Zawilska: Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego. Acta Angiol, 2012, 18(4), 127-147 5. Urbanek T.: Leczenie przeciwkrzepliwe w okresie okołoperacyjnym u chorych stosujących doustne antykoagulanty – bridging therapy. Acta Angiol, 2008, 14, 111-124</p>		

Tabela 12. Stanowisko własne ekspertów w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natricum	enoxaparinum natricum	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - jest to pilne wskazanie do rozszerzenia aktualnego zakresu wskazań do refundacji na wskazania przedstawione powyżej - brak dostępności leku refundowanego i finansowanego ze środków publicznych w powyższych wskazaniach pozostawia bez dostępnego leczenia chorych, u których nie ma możliwości postępowania alternatywnego. 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<ul style="list-style-type: none"> - Swoje stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych Dalteparinum natricum, Enoxaparinum natricum, Nadroparinum calcicum w przypadkach konieczności zastosowania terapii pomostowej u chorych wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne przedstawiłem w punkcie 1 formularza. - Jest ono zbieżne ze stanowiskiem Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego. Jako konsultant krajowy w dziedzinie chirurgii naczyniowej brałem udział w powstawaniu tego dokumentu. Jest ono tożsame z opiniami zawartymi w aktualizacji „Polskich Wytycznych Profilaktyki i Leczenia Choroby Zakrzepowo-Zatorowej” (2012 r.) i aktualizacji „Konsensusu Polskiego”. 		

Tabela 13. Opinia ekspertów na temat określenia skuteczności klinicznej i praktycznej ocenianej technologii

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natricum	enoxaparinum natricum	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - decyzja o zastosowaniu terapii pomostowej jest uzależniona od indywidualnej analizy korzyści jej stosowania i ryzyka powikłań krwotocznych - Douketis, oceniając chorych po wszczępieniu mechanicznej zastawki serca, zaproponował stosowanie dalteparyny w dwóch dawkach dobowych po 100 j./kg. Powikłania zakrzepowo-zatorowe związane z okresem prowadzenia terapii pomostowej wystąpiły jedynie u 0,6% chorych, a duże powikłania krwotoczne u 0,92% badanych. - w rejestrze REGIMEN oceniono skuteczność HDCz porównano także z wykorzystaniem w terapii pomostowej HNF – postępowanie co najmniej tak samo skuteczne jak dotychczasowe stosowanie HNF - badania z randomizacją i placebo: PERIOP-2 (A Safety and Effectiveness Study of LMWH Bridging Therapy Versus Placebo Bridging Therapy for Patients on Long Term Warfarin and Require Temporary Interruption of Their Warfarin), BRIDGE (Effectiveness of Bridging Anticoagulation for Surgery), PACE-BRIDGE (Perioperative Low Molecular Weight Heparin vs Tapered Warfarin as Bridging Therapy for Patients with Implantation of Pacemaker or Defibrillator) 	<ul style="list-style-type: none"> - decyzja o zastosowaniu terapii pomostowej jest uzależniona od indywidualnej analizy korzyści jej stosowania i ryzyka powikłań krwotocznych - prospektywne badanie kliniczne PROSPECT (na terapii pomostowej mały odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych (1,5%)) - Ferreira u chorych po wszczępieniu mechanicznej zastawki serca leczonych w terapii pomostowej terapeutycznymi dawkami enoksaparyny nie obserwował powikłań zakrzepowo-zatorowych, przy 1,2% „dużych” powikłań krwotocznych w okresie okołozabiegowym - w rejestrze REGIMEN oceniono skuteczność HDCz porównano także z wykorzystaniem w terapii pomostowej HNF - postępowanie co najmniej tak samo skuteczne jak dotychczasowe stosowanie HNF - badania z randomizacją i placebo: PERIOP-2 (A Safety and Effectiveness Study of LMWH Bridging Therapy Versus Placebo Bridging Therapy for Patients on Long Term Warfarin and Require Temporary Interruption of Their Warfarin), BRIDGE (Effectiveness of Bridging Anticoagulation for Surgery), PACE-BRIDGE (Perioperative Low Molecular Weight Heparin vs Tapered Warfarin as Bridging Therapy for Patients with Implantation of Pacemaker or Defibrillator) 	<ul style="list-style-type: none"> - decyzja o zastosowaniu terapii pomostowej jest uzależniona od indywidualnej analizy korzyści jej stosowania i ryzyka powikłań krwotocznych - Pengo w badaniu prospektywnym ocenił stosowanie terapii pomostowej w grupie pacjentów otrzymujących w okresie okołozabiegowym nadroparynę. W badanej populacji w 5 przypadkach obserwowano epizody zakrzepowo-zatorowe – we wszystkich przypadkach byli to pacjenci z grupy wysokiego ryzyka. - w rejestrze REGIMEN oceniono skuteczność HDCz porównano także z wykorzystaniem w terapii pomostowej HNF - postępowanie co najmniej tak samo skuteczne jak dotychczasowe stosowanie HNF - badania z randomizacją i placebo: PERIOP-2 (A Safety and Effectiveness Study of LMWH Bridging Therapy Versus Placebo Bridging Therapy for Patients on Long Term Warfarin and Require Temporary Interruption of Their Warfarin), BRIDGE (Effectiveness of Bridging Anticoagulation for Surgery), PACE-BRIDGE (Perioperative Low Molecular Weight Heparin vs Tapered Warfarin as Bridging Therapy for Patients with Implantation of Pacemaker or Defibrillator)
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie HDCz jest jak dotychczas najskuteczniejszą spośród technologii stosowanych w Polsce w terapii pomostowej. Znalazło to odzwierciedlenie w zalecenia ACCP oraz wytycznych opublikowanych w Polsce. 1. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski” - aktualizacja 2011; Acta Angiol 2011; suppl. A 2. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012. PAMW, 2012; 122 (Suppl 2) 3. Stanowisko polskich ekspertów sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego zostało opublikowane w 2012 roku w pracy: Tomasz Urbanek, Zbigniew Krasieński, Romuald Dębski, Janusz Kłoczko, Wojciech Marczyński, Piotr Pruszczyk, Witold Tomkowski, Aneta Undas, Jerzy Windyga, Krystyna Zawilska: Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego. Acta Angiol, 2012, 18(4), 127-147 4. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, Chest, 2012; 14 1 (suppl.2) 5. Urbanek T.: Leczenie przeciwkrzepliwne w okresie okołoperacyjnym u chorych stosujących doustne antykoagulanty – bridging therapy. Acta Angiol, 2008, 14, 111-124 		

Tabela 14. Opinia ekspertów na temat bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	- terapia bezpieczna jeśli stosowana zgodnie z zasadami profilaktyki przeciwzakrzepowej - opinia własna / brak dostępnych danych		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	-	-	-

Tabela 15. Opinia ekspertów na temat oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	- właściwa forma profilaktyki przeciwzakrzepowej w postaci terapii pomostowej przynosi ogromne korzyści zdrowotne porównując to do ryzyka jej stosowania; terapia leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych jest znacznie droższa i wymaga najczęściej wysoce specjalistycznych i kosztownych procedur medycznych – opinia własna / brak dostępnych danych–		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	-	-	-

Tabela 16. Opinia ekspertów na temat wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	- sposób modyfikacji leczenia antykoagulacyjnego w okresie okołozabiegowym powinien wynikać zarówno z ryzyka potencjalnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i ryzyka powikłań krwotocznych związanych ze stosowanym leczeniem przeciwkrzepliwym. Ze względu na możliwość uniknięcia kosztów hospitalizacji związanej ze stosowaniem HNF w przypadku konieczności wdrożenia terapii pomostowej, sposobem najczęściej stosowanym jest wykorzystanie HDCz podawanej podskórnice. - opinia własna (nie mam możliwości merytorycznej oceny wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych)		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natricum	enoxaparinum natricum	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	-	-	-

2.4.2. Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej)

Tabela 17. Opinia ekspertów na temat kluczowych przyczyn, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natricum	enoxaparinum natricum	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów ze złamaniem bliższego odcinka kości piszczelowej oraz u chorych w wieku podeszłym i/lub otyłych - u pacjentów leczonych nieoperacyjnie z powodu złamań kończyn dolnych z unieruchomieniem w opatrunku gipsowym lub ortezie, które obejmuje dwa lub więcej segmentów kończyny (stopę, podudzie, udo) - u pacjentów z izolowanymi obrażeniami kończyn dolnych leczonych w unieruchomieniu gipsowym 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	<ul style="list-style-type: none"> - tylko zgodnie z ChPL 		
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<p>- Stosowanie Dalteparinum natricum, Enoxaparinum natricum, Nadroparinum calcicum powinno być finansowane ze środków publicznych w przypadkach unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej przez cały okres unieruchomienia, w dawkach profilaktycznych zalecanych przez producentów. Zalecenie to dotyczy w szczególności chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Unieruchomienie związane z doznanymi obrażeniami oraz obrażenia kończyny dolnej są zaliczane do istotnych czynników ryzyka zakrzepicy żył głębokich. Na podstawie prospektywnych badań flebograficznych żył kończyn dolnych stwierdzono, że odsetek bezobjawowej zakrzepicy żył głębokich u chorych unieruchomionych w opatrunku gipsowym przy braku profilaktyki przeciwzakrzepowej sięga 10-45%. W grupie chorych ze złamaniem kończyny dolnej leczonych nieoperacyjnie w unieruchomieniu gipsowym częstość pow. kłęb zakrzepowych wzrasta wraz ze zbliżaniem się miejsca złamania do stawu kolanowego. Pow. kłęb zakrzepowe są spotykane nie tylko u chorych leczonych z powodu złamania kończyny, dotyczą również chorych z obrażeniami tkanek miękkich kończyn dolnych (7-36%). Analiza dotychczas wykonanych randomizowanych badań klinicznych dedykowanych profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych z obrażeniami kończyny dolnej, leczonych w tej grupie pacjentów, zwłaszcza przypadków zakrzepicy bezobjawowej. Ettema i wsp., analizując wyniki 6 prospektywnych badań klinicznych z randomizacją stwierdzili spadek ryzyka zakrzepicy żył głębokich w przypadku stosowania profilaktyki heparynami drobnocząsteczkowymi u chorych z unieruchomieniem kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie, z 17,1% do 9,6% (1). Zasadność profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych potwierdza stanowisko ujęte w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Ortopedii i Traumatologii opowiadające się za jej stosowaniem u chorych z izolowanymi obrażeniami kończyn dolnych leczonych w unieruchomieniu gipsowym. Zalecenie D9.3 ujmuje to w następujący sposób – w przypadku izolowanych uszkodzeń urazowych kończyn dolnych wymagających unieruchomienia kończyny w opatrunku gipsowym lub w ortezie zaleca się stosowanie profilaktyki farmakologicznej z wykorzystaniem drobnocząsteczkowych pochodnych heparyny lub fondaparynuksu w dawkach rekomendowanych przez producenta przez cały okres unieruchomienia i dalej do chwili powrotu funkcji pompy mięśniowej w obrębie podudzia (2). Podobne zalecenia dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej stosowanej podczas leczenia obrażeń kończyn dolnych za pomocą unieruchomienia i opatrunku gipsowego znalazły się również w kolejnej aktualizacji „Polskich Wytycznych Profilaktyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej” (2012 r) (3,4) oraz kolejnej aktualizacji „Konsensusu Polskiego” (5,6).</p> <p>1. Ettema HB, Kollen BJ, Verheyen CCPM, Bulle HR. Prevention of venous thromboembolism in patients with immobilisation of the low extremities: a meta-analysis of randomized controlled trials. J.Thromb Haemost; 2008, 6: 1093-1083 2. Chmielewski D., Gorecki A., Kusz D, Malyk P, Marczyński W, Tomkowski W: Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu (aktualizacja z dnia 18.02.2014). Oficjalna strona internetowa Polskiego Towarzystwa Ortopedii i Traumatologii.</p>		

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
	3. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012. PAMW, 2012; 122 (Suppl 2) 4. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, Chest, 2012; 14 1 (suppl.2) 5. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski” - aktualizacja 2011; Acta Angiol 2011; supl. A. 6. Stanowisko polskich ekspertów sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego zostało opublikowane w 2012 roku w pracy: Tomasz Urbanek, Zbigniew Krasieński, Romuald Dębski, Janusz Kłoczko, Wojciech Marczyński, Piotr Pruszczyk, Witold Tomkowski, Aneta Undas, Jerzy Windyga, Krystyna Zawilska: Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego. Acta Angiol, 2012, 18(4), 127-147		

Tabela 18. Stanowisko własne ekspertów w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - jest to pilne wskazanie do rozszerzenia aktualnego zakresu wskazań do refundacji na wskazania przedstawione powyżej - brak dostępności leku refundowanego i finansowanego ze środków publicznych w powyższych wskazaniach pozostawia bez dostępnego leczenia chorych, u których nie ma możliwości postępowania alternatywnego. 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	–	–	–
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<ul style="list-style-type: none"> - Swoje stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych stosowania Dalteparinum natrium, Enoxaparinum natrium, Nadroparinum calcicum w przypadku unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej przez cały okres unieruchomienia w dawkach profilaktycznych zalecanych przez producentów przedstawiłem w punkcie 1 formularza. Jest ono zbieżne ze stanowiskiem Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego. Jako konsultant krajowy w dziedzinie chirurgii naczyniowej brałem udział w powstawaniu tego dokumentu. Jest ono tożsame z opiniami zawartymi w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Ortopedii i Traumatologii oraz aktualizacji „Polskich wytycznych profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej” (2012 r.) i aktualizacji „Konsensusu Polskiego”. 		

Tabela 19. Opinia ekspertów na temat określenia skuteczności klinicznej i praktycznej ocenianej technologii w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - zalecenia Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego - Polskie Wytyczne Profilaktyki i Leczenia ŻChZZ - rekomendacje NICE (National Institute of Clinical Excellence) - Etema i wsp. na podstawie 6 prospektywnych badań klinicznych z randomizacją potwierdzili spadek ryzyka zakrzepicy żył głębokich w przypadku stosowania profilaktyki HDCz u chorych z unieruchomieniem kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie, z 17,1% do 9,6% 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	–	–	–
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w	<ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie HDCz jest jak dotychczas najskuteczniejszą spośród technologii stosowanych w Polsce w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych wymagających unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej. Znalazło to odzwierciedlenie w 		

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	zalecenia ACCP oraz wytycznych opublikowanych w Polsce.		

Tabela 20. Opinia ekspertów na temat bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	- terapia bezpieczna, jeśli stosowana zgodnie z zasadami profilaktyki przeciwzakrzepowej - opinia własna / brak dostępnych danych		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	-	-	-

Tabela 21. Opinia ekspertów na temat oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	- właściwa forma profilaktyki przeciwzakrzepowej przynosi ogromne korzyści zdrowotne porównując to do ryzyka jej stosowania; terapia leczenia pow kłaiń zakrzepowo-zatorowych jest znacznie droższa i wymaga najczęściej wysoce specjalistycznych i kosztownych procedur medycznych – opinia własna / brak dostępnych danych		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	-	-	-

Tabela 22. Opinia ekspertów na temat wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	- proszę w tej sprawie zwrócić się do / Konsultanta Krajowego w dziedzinie Ortopedii, lub ekspertów, którzy są zaangażowani w tworzenie wytycznych profilaktyki / terapii przeciw zakrzepowej i posiadają doświadczenie kliniczne stosowania HDCz w ortopedii – opinia własna		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	- Najtańszą technologią stosowaną w Polsce w ww. wskazaniu jest stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych. Zgodnie z „Wykazem poziomu odpłatności grupy heparyn drobnocząsteczkowych objętych refundacją oraz wskazań na podstawie załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r.” heparyny drobnocząsteczkowe we wskazaniu „unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL” są refundowane.		

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

Tabela 23. Opinia ekspertów na temat kluczowych przyczyn, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - u pacjentek z ciężkimi postaciami zespołu hiperstymulacyjnego - u pacjentek po wszczęciu mechanicznej zastawki serca - u pacjentek w czasie połogu po cięciu cesarskim - u pacjentek z udokumentowaną trombofilią (niedobór antytrombiny, homozygota czynnika V Leiden lub homozygota mutacji G20210A genu protrombiny, obecność podwójnej mutacji: heterozygota czynnika V Leiden + heterozygota mutacji genu protrombiny G20210A) - u pacjentek w ciąży po wcześniejszym epizodzie zakrzepicy związanej z ciążą lub stosowaniem estrogenów oraz pacjentek po zakrzepicy idiopatycznej lub związanej z występowaniem trombofilii) - u pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym lub jego powikłaniami - jako profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe a także w trakcie diagnostyki - u pacjentek z niedoborem białka C lub niedobór białka S w trakcie diagnostyki 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	- tylko zgodnie z ChPL		
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie Dalteparinum natrium, Enoxaparinum natrium, Nadroparinum calcicum powinno być finansowane ze środków publicznych u kobiet w ciąży w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ze względu na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo heparyn drobnocząsteczkowych wykazane w badaniach obserwacyjnych. Stały się one podstawą rekomendacji do ich stosowania w tej grupie chorych. Odmiennością leczenia antykoagulacyjnego u kobiet w ciąży z zakrzepicą żył głębokich jest konieczność kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego także w pozostałym okresie ciąży, co niejednokrotnie wymaga wielomiesięcznego leczenia terapeutycznymi dawkami heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach dostosowanych do masy ciała. Zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej aktualne rekomendacje American College of Chest Physicians z 2012 r. zalecają stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych bardziej niż wykorzystanie heparyny niefrakcjonowanej w populacji pacjentek ciężarnych (poziom rekomendacji 1B). Ze względu na zwykle długi czas trwania terapii (profilaktyka lub leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej), prowadzonej często w trybie ambulatoryjnym, ten sposób leczenia pozostaje zasadniczym sposobem postępowania w praktyce klinicznej. Mimo braku odpowiedniej jakości badań randomizowanych, które, w tej populacji byłyby niezwykle 		

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
	<p>trudne do przeprowadzenia, w dostępnych badaniach obserwacyjnych wykazano nie tylko skuteczność, ale także bezpieczeństwo stosowania heparyn drobnocząsteczkowych u kobiet w ciąży. W przeglądzie 64 badań klinicznych obejmujących grupę 2777 ciężarnych, u których stosowano heparyny drobnocząsteczkowe ryzyko istotnych krwawień wyniosło 1,98%, z czego zaledwie 0,43% dotyczyło okresu przed porodem. Z punktu widzenia potencjalnego ryzyka dla płodu oraz często długoterminowego leczenia istotne znaczenie ma również fakt, że w przeciwieństwie do doustnych antykoagulantów, antagonistów witaminy K, heparyny drobnocząsteczkowe nie przechodzą przez łożysko. Do chwili obecnej nadal brak podobnych obserwacji odnoszących się do nowych leków antykoagulacyjnych, a wytyczne ACCP wypowiadają się przeciwko stosowaniu nowych leków antykoagulacyjnych z grupy bezpośrednich doustnych inhibitorów czynnika IIa i Xa w tym wskazaniu. Zator tętnicy płucnej pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów kobiet ciężarnych w krajach zachodnich, a żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występuje w 0,6-1,7 przypadkach na 1000 ciężarnych (1,2,3). Pierwsze badania z udziałem ciężarnych zostały zaplanowane i mają rozpocząć się w najbliższym czasie (4,5).</p> <p>- Biorąc pod uwagę fakt, że w Polsce rocznie odbywa się 400 000 porodów a odsetek kobiet, u których stwierdza się Żylną chorobę zakrzepowo-zatorową wynosi 1,7/1000, szacunkowa liczba chorych wymagających leczenia może sięgać w przybliżeniu 700. Liczba ciężarnych, u których konieczna jest długotrwała profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej jest trudna do oszacowania.</p> <p>1. Stanowisko polskich ekspertów sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego zostało opublikowane w 2012 roku w pracy: Tomasz Urbanek, Zbigniew Krasiński, Romuald Dębski, Janusz Kłoczko, Wojciech Marczyński, Piotr Pruszczyk, Witold Tomkowski, Alicja Undas, Jerzy Windyga, Krystyna Zawilska: Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w Sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego. Acta Angiol, 2012, 18(4), 127—147</p> <p>2. Linnemaun B, Scholz Li, Rott H, Halimeh S, Zolt R, Gerhardt A, 7001 I3, Bauersachs R.; Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Hemostasis: Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis(GTH). Vasa. 2016;45(2):103—18. doi: 10.1024/0301—152601000504.</p> <p>3. McLintock C, Brighton T, Chunalil S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, Muller P, Tran 11, Walters BN, Young L; Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis.: Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2012 Feb;52(1): 14-22. doi: 10.1 i 1 l/j 1479-828X.201 1.01361 .x.</p> <p>4. Bleker SM, Buchmueller A, Chaleur C, Ni Ainle F, Donnelly J, Verhamme P, Jacobsen AF, Ganzevoort W, Prins M, Beyer-Westendorf I, DcSancho M, Konstantinides S, Pabinger I, Rodger M, Decousus H, Middeldorp S.: Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomized trial of two doses. Thromb Res. 2016 Aug; 1 44:62-8. doi: 10.1016/j.thromres.201606.001.</p> <p>5. Middeldorp S.: New studies of low-molecular-weight heparin in pregnancy Thromb Res. 2015 Feb;135 Suppl 1:S26-9. doi: 10.1016/S0049-3848(15)50436-2.</p>		

Tabela 24. Stanowisko własne ekspertów w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<p>- jest to pilne wskazanie do rozszerzenia aktualnego zakresu wskazań do refundacji na wskazania przedstawione powyżej</p> <p>- brak dostępności leku refundowanego i finansowanego ze środków publicznych w powyższych wskazaniach pozostawia bez dostępnego leczenia chorych, u których nie ma możliwości postępowania alternatywnego.</p>		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	–	–	–
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<p>- Swoje stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych stosowania Dalteparinum natrium, Enoxaparinum natrium, Nadroparinum calcicum u kobiet. w ciąży w profilaktyce i leczeniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej przedstawiłem w punkcie 1 formularza. Jest ono zbieżne ze stanowiskiem Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego. Jako konsultant krajowy w dziedzinie chirurgii naczyniowej brałem udział w powstawaniu tego dokumentu.</p>		

Tabela 25. Opinia ekspertów na temat określenia skuteczności klinicznej i praktycznej ocenianej technologii

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - Polskie Wytyczne Profilaktyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo Zatorowej (aktualizacja 2012 r.) - rekomendacja Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia oraz Towarzystwa Promocji Jakości w Ochronie Zdrowia 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej jest obecnie najskuteczniejszym, najbezpieczniejszym i, co nie mniej ważne, najłatwiejszym i najwygodniejszym sposobem zapobiegania i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych ciężarnych. Dotyczy to głównie długotrwałego stosowania tych leków w warunkach ambulatoryjnych. - Stosowanie doustnych antykoagulantów, antagonistów witaminy K nie jest zalecane ze względu na to, że leki tej grupy przechodzą przez łożysko i mogą wywoływać wady rozwojowe płodu. Ekspozycja płodu na antagonistów witaminy K pomiędzy 6. a 12. tygodniem ciąży wiąże się z kiluprocentowym ryzykiem niedorozwoju nosa i środkowej części twarzoczaszki, ogniskowej dysplazji nasad kości długich oraz, niezależnie od okresu ekspozycji, wad ośrodkowego układu nerwowego. Kolejne ograniczenia dotyczące stosowania antagonistów witaminy K w okresie ciąży jest ich wpływ na układ krzepnięcia zarówno matki, jak i płodu oraz związane z tym potencjalne powikłania krwotoczne. Do chwili obecnej nadal brak podobnych obserwacji odnoszących się do nowych leków antykoagulacyjnych, a wytyczne ACCP wypowiadają się przeciwko stosowaniu nowych leków antykoagulacyjnych z grupy bezpośrednich doustnych inhibitorów czynnika IIa i Xa w tym wskazaniu. 		

Tabela 26. Opinia ekspertów na temat bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - terapia bezpieczna jeśli stosowana zgodnie z zasadami profilaktyki przeciwzakrzepowej - opinia własna / brak dostępnych danych 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej jest obecnie najskuteczniejszym, najbezpieczniejszym i co nie mniej ważne najłatwiejszym i najwygodniejszym sposobem zapobiegania i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych ciężarnych. Dotyczy to głównie długotrwałego stosowania tych leków w warunkach ambulatoryjnych. - Stosowanie doustnych antykoagulantów, antagonistów witaminy K nie jest zalecane ze względu na to, że leki tej grupy przechodzą przez łożysko i mogą wywoływać wady rozwojowe płodu. Ekspozycja płodu na antagonistów witaminy K pomiędzy 6. a 12. tygodniem ciąży wiąże się z kiluprocentowym ryzykiem niedorozwoju nosa i środkowej części twarzoczaszki, ogniskowej dysplazji nasad kości długich oraz, niezależnie od okresu ekspozycji, wad ośrodkowego układu nerwowego. Kolejne ograniczenia dotyczące stosowania antagonistów witaminy K w okresie ciąży jest ich wpływ na układ krzepnięcia zarówno matki, jak i płodu oraz związane z tym potencjalne powikłania krwotoczne. Do chwili obecnej nadal brak podobnych obserwacji odnoszących się do nowych leków antykoagulacyjnych, a wytyczne ACCP wypowiadają się przeciwko stosowaniu nowych leków antykoagulacyjnych z grupy bezpośrednich doustnych inhibitorów czynnika IIa i Xa w tym wskazaniu. 		

Tabela 27. Opinia ekspertów na temat oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	- właściwa forma profilaktyki przeciwzakrzepowej przynosi ogromne korzyści zdrowotne porównując to do ryzyka jej stosowania; terapia leczenia pow kłań zakrzepowo-zatorowych jest znacznie droższa i wymaga najczęściej wysoce specjalistycznych i kosztownych procedur medycznych – opinia własna / brak dostępnych danych		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	- Stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej jest obecnie najskuteczniejszym, najbezpieczniejszym i, co nie mniej ważne, najłatwiejszym i najwygodniejszym sposobem zapobiegania i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ciężarnych. Dotyczy to głównie długotrwałego stosowania tych leków w warunkach ambulatoryjnych.		

Tabela 28. Opinia ekspertów na temat wpływ finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	- istotne korzyści związane z ograniczeniem kosztów zarówno nieuzasadnionych terapii, oraz kosztów leczenia pow kłań wynikających z niezastosowania właściwego leczenia - w celu obniżenia kosztów leczenia antykoagulacyjnego stworzenie sytemu poradni antykoagulacyjnych - proponuję w tej sprawie zwrócić się do Konsultanta Krajowego w dziedzinie Położnictwa, lub ekspertów, którzy są współtwórcami wytycznych profilaktyki / terapii przeciw zakrzepowej w położnictwie i posiadają doświadczenie kliniczne w stosowaniu HDCz – opinia własna		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	-	-	-

2.4.4. Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)

Tabela 29. Opinia ekspertów na temat kluczowych przyczyn, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie	- u pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych na podstawie kwalifikacji chirurga naczyniowego – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni		

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Chirurgii Ogólnej			
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	- tylko zgodnie z ChPL		
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	-	-	-

Tabela 30. Opinia ekspertów na temat kluczowych przyczyn, dla których wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	-	-	-
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<p>- Stosowanie preparatów: Dalteparinum natrium, Enoxaparinum natrium, Nadroparinum calcicum u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych nie powinno być finansowane ze środków publicznych, ponieważ dotychczas nie udokumentowano w sposób obiektywny i nie budzący wątpliwości, że zastosowanie HDCz jest skuteczne i poprawia wyniki leczenia zachowawczego i operacyjnego. Dotychczas nie przeprowadzono wiarygodnych badań klinicznych, które potwierdzałyby skuteczność stosowania heparyny drobnocząsteczkowej u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych przed przyjęciem do szpitala. Konsensus TASC II wyraźnie stwierdza, że: „Niefrakcjonowaną heparynę często stosuje się w profilaktyce jako leczenie wspomagające chirurgicznych procedur naczyniowych, ale nie sprawdzono jej wpływu na leczenie objawów CLI. W dwóch badaniach obserwowano wpływ heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, low molecular weight heparin) u pacjentów z CLI i owrzodzeniami. Niestety, uzyskano wyniki negatywne. Antymetabolitów witaminy K nie wypróbowano w leczeniu objawów CLI”. (D7.6.4. Leki przeciwkrzepliwne). [Acta Angiol 2007, 13, supl. D.] Również w zaleceniach ACCP z 2012 roku nie zaleca się stosowania HDCz u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn. Lekami zalecanymi do stosowania u tych chorych są prostanoidy oraz leki przeciw płytkowe (ASA 75-100mg/dobę lub clopidogrel 75mg/dobę). [Chest 2012, 141, (2), supl.]</p> <p>- W najnowszych doniesieniach poświęconych zasadom leczenia chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych stosowanie HDCz nie jest zalecane. [Lambert MA, Batch JF.: Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? Journal of Internal Medicine. 2013, 274; 295-307. Shishebor MH, White CJ, Gray BH, Menard MT, Lookstein R, Rosenfield K, Jeff MR: Critical Limb ischemia: An Expert Statement. J Am Coll Cardiol. 2016 Nov 1;68(18):2002-2015. Foley TR, Waldo SW, Armstrong EJ.: Medical Therapy in Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2016 Jul;18(7):42. Farber A, Eberhardt RT: The Current State of Critical Limb ischemia: A Systematic Review. JAMA Surg 2016on 115:1(11) 1070-1077]</p>		

Tabela 31. Stanowisko własne ekspertów w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - jest to pilne wskazanie do rozszerzenia aktualnego zakresu wskazań do refundacji na wskazania przedstawione powyżej - brak dostępności leku refundowanego i finansowanego ze środków publicznych w powyższych wskazaniach pozostawia bez dostępnego leczenia chorych, u których nie ma możliwości postępowania alternatywnego 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	Moje stanowisko jest zbieżne z opinią sformułowaną w punkcie „b” [tj. przyczyny, dla których oceniana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych]		

Tabela 32. Opinia ekspertów na temat określenia skuteczności klinicznej i praktycznej ocenianej technologii w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieuwjętych w charakterystyce produktu leczniczego, podkreślane zwłaszcza przez PTCHN (Polskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej), PTA (Polskie Towarzystwo Angiologiczne), PTF (Polskie Towarzystwo Flebologiczne) i TCHP (Towarzystwo Chirurgów Polskich) 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie HDCz nie jest alternatywą dla leków przeciwplatek i nie zastąpi stosowania leków przeciwplatek (ASA) u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych. 		

Tabela 33. Opinia ekspertów na temat bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - terapia bezpieczna jeśli stosowana zgodnie z zasadami profilaktyki przeciwzakrzepowej - opinia własna / brak dostępnych danych 		

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	- Stosowanie HDCz nie jest alternatywą dla leków przeciwplatekcyjnych i nie zastąpi stosowania leków przeciwplatekcyjnych (ASA) u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych.		

Tabela 34. Opinia ekspertów na temat oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	- właściwa forma profilaktyki przeciwzakrzepowej przynosi ogromne korzyści zdrowotne porównując to do ryzyka jej stosowania; terapia leczenia pow. kł. zakrzepowo-zatorowych jest znacznie droższa i wymaga najczęściej wysoce specjalistycznych i kosztownych procedur medycznych – opinia własna / brak dostępnych danych		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	<p>- Leczeniem z wyboru krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych jest leczenie operacyjne, którego celem jest doprowadzeniem krwi do niedokrwionej kończyny lub amputacja, jeśli operacja rekonstrukcyjna tętnic nie jest możliwa. Zasady te zostały wyraźnie określone w konsensusie TASC II. Rekomendacja 24 stwierdza: Optymalne leczenie u pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyn (CLI) – Rewaskularyzacja jest optymalnym środkiem leczniczym u pacjentów CLI. W części poświęconej leczeniu farmakologicznemu krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych podkreślono możliwość stosowania prostanooidów oraz konieczność stosowania leków przeciwplatekcyjnych jako profilaktyki epizodów naczyniowych. [Acta Angiol, 2007, 13, supl.D., Lambert MA, Batch J.F.: Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? Journal of Internal Medicine. 2013, 274; 295-307. Shishebor MH, White CJ, Gray BH, Menard MT, Lookstein R, Rosenfield K, Jeff MR: Critical Limb ischemia: An Expert Statement. J Am Coll Cardiol. 2016 Nov 1;68(18):2002-2015. Foley TR, Waldo SW, Armstrong EJ.: Medical Therapy in Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2016 Jul;18(7):42. Farber A, Eberhardt RT: The Current State of Critical Limb ischemia: A Systematic Review. JAMA Surg 2016on 115:1(11) 1070-1077.]</p> <p>- Ze względu na brak aktualnych badań epidemiologicznych w Polsce poświęconych częstości występowania przewlekłego miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych, liczbę chorych wymagających leczenia można określić w przybliżeniu przenosząc odsetki zapadalności określone dla Europy Zachodniej i Ameryki Płn. Zakładając roczną zapadalność na poziomie 500/1 000 000, można przyjąć, że rocznie w Polsce przybywa ok. 15 000 – 18 000 chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych.</p>		

Tabela 35. Opinia ekspertów na temat wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum

Ekspert	Substancja czynna		
	dalteparinum natrium	enoxaparinum natrium	nadroparinum calcicum
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> - istotne korzyści związane z ograniczeniem kosztów zarówno nieuzasadnionych terapii, oraz kosztów leczenia powikłań wynikających z niezastosowania właściwego leczenia (zwłaszcza ryzyka dużych amputacji, oraz przedłużania czasu hospitalizacji) - w celu obniżenia kosztów leczenia antykoagulacyjnego stworzenie systemu poradni antykoagulacyjnych - Podobnie w tym przypadku proponuję powołać dodatkowych ekspertów z zakresu chirurgii naczyń / angiologii, którzy byli współautorami wytycznych nt. profilaktyki i terapii przeciw zakrzepowej w chorobach naczyń, w tym z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych. Ważna byłoby tu opinie Konsultantów Krajowych w dziedzinie Chirurgii Naczyń i Angiologii – opinia własna 		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Czubak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	-	-	-
Prof. dr hab. Piotr Andziak – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Naczyniowej	- Najtańszą technologią stosowaną w Polsce w ww. wskazaniu jest stosowanie leków przeciwplatek.		

2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych, przeprowadzono w dniach 1.12.2016 – 9.01.2017 r.

Do przeglądu wytycznych klinicznych włączono łącznie 9 rekomendacji, w tym 1 rekomendację dotyczącą terapii pomostowej (Dundon 2015), 1 rekomendację dotyczącą profilaktyki ŻChZZ u pacjentów z urazami ortopedycznymi (OTA 2015), 2 rekomendacje odnoszące się do profilaktyki i leczenia ŻChZZ u kobiet ciężarnych, 1 rekomendację dotyczącą leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn (Farber 2016) oraz 4 rekomendacje merytorycznie wiążące się z dokonywaną oceną (Amsterdam 2015, ESC 2015 oraz InterEPID 2015 i MQC 2015). Wytyczne ESC 2015, InterEPID 2015 i OTA 2015 opracowano na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu ekspertów, natomiast wytyczne: Amsterdam 2016, Bates 2016, Dundon 2015, Farber 2016, MQIC 2015 i Wang 2016 opracowano wyłącznie na podstawie konsensusu eksperckiego.

Podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych w zakresie stosowania substancji czynnych: dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Farber 2016 USA Zalecenia dotyczące metod leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego	<p>Brak informacji na temat wytycznych dotyczących stosowania HDCz w przypadkach wystąpienia krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych.</p> <p>Wytyczne dotyczą metod leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn.</p> <p>Terapia przeciwplatekowa aspiryną dotycząca zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zamknięcia tętnicy.</p> <p>Aktualne wytyczne przychylają się do stosowania aspiryny lub klopidogrelu u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, z wysokim poziomem rekomendacji (klasa I).</p> <p>Podwójna terapia składająca się z aspiryny i klopidogrelu w szczególnych przypadkach u pacjentów wysokiego ryzyka z niskim ryzykiem krwawienia (klasa IIb).</p> <p><u>Uwagi:</u> klasa I – korzyści wynikające z rozważanych rekomendacji >>> ryzyko, klasa IIb – korzyści wynikające z rozważanych rekomendacji ≥ ryzyko</p>
Bates 2016 Kanada, Holandia, USA, Wielka Brytania	<p>Wytyczne dotyczą profilaktyki i leczenia ŻChZZ u kobiet w ciąży.</p> <p><u>Ryzyko stosowania antykoagulantów w okresie ciąży:</u></p> <p>- W przypadku kobiet planujących zajście w ciążę i otrzymujących długookresową terapię antagonistami</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia ŻChZZ u kobiet w ciąży</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego (autorzy pochodzą z 4 państw)</p>	<p>witaminy K i doustnymi antykoagulantami należy zastosować poradnictwo dotyczące wpływu leków na płód.</p> <p>- HDCz są alternatywą w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ u kobiet w ciąży, z wyjątkiem pacjentek z małopłytkowością wywołaną heparynami (HIT) lub ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek. HNF są preferowane u pacjentek ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>U kobiet przyjmujących leki – antagonistów witaminy K - możliwe są dwie metody postępowania w celu zredukowania ryzyka embriopatii spowodowanej warfaryną:</p> <p>- Pierwszy sposób to doradzanie przeprowadzania częstych testów ciążowych i zastąpienie warfaryny HDCz po zjściu w ciążę i przed 6 tygodniem ciąży.</p> <p>- Druga alternatywa polega na zastąpieniu antagonistów witaminy K HDCz lub HNF przed zjściem w ciążę.</p> <p>Mimo że ostatnio minimalizuje się ryzyko wczesnego poronienia powiązanego z terapią antagonistami witaminy K, to wydłużyła się stosowanie HDCz lub HNF, co powoduje wzrost kosztów i ekspozycję pacjentek na większe obciążenia związane z leczeniem, w którym stosuje się wstrzykiwanie heparyn. Ponieważ ryzyko wystąpienia embriopatii spowodowanej warfaryną przed 6 tygodniem jest małoprawdopodobne, preferuje się stosowanie pierwszej metody postępowania. Mimo że leczenie kobiet otrzymujących długookresową terapię doustnie trombiną i inhibitorem czynnika Xa i próbujących zjść w ciążę wydaje się kontrowersyjne, <u>sugeruje się że kobiety powinny przejść na leczenie HDCz przed zapłodnieniem, lub przejść na leczenie HDCz jeśli tylko zjście w ciążę zostanie potwierdzone.</u></p> <p>U kobiet w ciąży z ostrymi alergiami skórnymi na HNF lub HDCz lub z małopłytkowością indukowaną heparynami może być zastosowany danaparoid lub fondaparynuks (jeśli donaparoid jest niedostępny). Właściwa dawka i leczenie tymi antykoagulantami powinna być skonsultowana z hematologiem lub specjalistą w dziedzinie zakrzepicy.</p> <p><u>Ryzyko stosowania antykoagulantów w okresie karmienia piersią:</u></p> <p>- HNF, HDCz, warfaryna i acenokumarol podawane matkom karmiącym piersią są bezpieczne dla niemowląt karmionych piersią.</p> <p>- Terapia doustnie trombiną i inhibitorem czynnika Xa nie powinna być stosowana w okresie karmienia piersią.</p> <p><u>Leczenie ŻChZZ w trakcie ciąży:</u></p> <p>- Leczenie ambulatoryjnie u pacjentów z ŻChZZ może być rozważane u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni i mają dobrą rezerwę krążeniową, bez poważnych czynników ryzyka krwawień i dobre wsparcie społeczne z łatwym dostępem do opieki medycznej.</p> <p>- Hospitalizacja jest wskazana u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie lub nie posiadających wsparcia społecznego lub z rozległą ŻChZZ lub z okołoporodowymi chorobami towarzyszącymi, zmniejszającymi granicę tolerancji na powracającą ŻChZZ lub wzrost ryzyka poważnych krwawień.</p> <p>- HDCz są zalecanym antykoagulantem dla większości kobiet w ciąży z ostrą ŻChZZ. HNF powinny być stosowane zamiast HDCz u pacjentek z współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (Glomerular Filtration Rate) mniejszym niż 30 ml/min. Stosowanie dożylnych HNF powinno być rozważone u pacjentek wymagających leczenia trombolitycznego, zabiegów operacyjnych lub w nagłych przypadkach.</p> <p>Jeżeli HDCz są wykorzystywane do leczenia ŻChZZ u kobiet w ciąży, należy stosować identyczne wagowo dawki jak w przypadku pacjentek nie będących w ciąży:</p> <p><i>Leczenie początkowe – Leczenie wskazanymi dawkami:</i></p> <p>Dalteparinum – 200 jednostek/kg raz dziennie lub 100 jednostek/kg co 12h.</p> <p>Tinzaparyna – 175 jednostek/kg raz dziennie.</p> <p>Enoxaparinum – 1mg/kg co 12h.</p> <p>Nadroparinum – 86 jednostek/kg co 12h lub 171 jednostek/kg raz dziennie.</p> <p><i>Dostosowanie dawki – Brak dostosowania dawek:</i></p> <p>Dla pacjentów z ryzykiem krwawień lub osteoporozy oraz dla pacjentów z izolowaną dystalną zakrzepicą żył głębokich rozważa się zmniejszenie dawek do 75% pełnego efektu terapeutycznego po co najmniej miesięcznej terapii.</p> <p>Rutynowe monitorowanie dawkowania HDCz podawanych z Anty-Xa HDCz prawdopodobnie nie jest wymagane.</p> <p>Leczenie trombolityczne powinno być zastosowane w przypadku kobiet w ciąży z zatorowością płucną, powiązaną z zagrożeniem życia dotyczącego układu krążeniowo-oddechowego lub zagrożenia zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych.</p> <p>W przypadku przeciwwskazań do leczenia antykoagulantami kobiet w ciąży sugeruje się wstawienie filtru IVC.</p> <p>Terapia antykoagulantami w przypadku leczenia ŻChZZ w trakcie ciąży powinna być kontynuowana przez okres ciąży oraz co najmniej 6 tygodni po porodzie z minimalnym okresem trwania wynoszącym 3 miesiące.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Stosowanie antykoagulantów w okresie okołoporodowym:</u> Wszystkie kobiety w ciąży otrzymujące antykoagulanty powinny mieć indywidualnie dostosowany plan uwzględniający problemy położnicze, ze znieczuleniem i zakrzepowe. Wszystkie kobiety w ciąży powinny być pouczone o przerwaniu leczenia antykoagulantami przed spontanicznym porodem. Jeżeli rozwiązanie jest planowane, leczenie HDCz powinno zostać przerwane co najmniej 24h przed oczekiwanym terminem zastosowania znieczulenia okołoporodowego lub rozwiązania. Profilaktyka HDCz powinna być zakończona co najmniej 10-12 przed znieczuleniem okołoporodowym. Profilaktyka HDCz może być rozpoczęta lub wznowiona po 6-12h po porodzie (nie wcześniej niż 4h po usunięciu cewnika zewnątrzoponowego), dopóty, dopóki nie zostanie osiągnięta hemeostaza, nie ustąpią krwawienia lub urazy po znieczuleniu zewnątrzoponowym. Dla HNF rekomendowany okres od usunięcia cewnika zewnątrzoponowego wynosi od 1 do 8h. Leczenie HDCz może zostać rozpoczęte lub wznowione 24h po porodzie, nie wcześniej niż 24h po usunięciu cewnika zewnątrzoponowego), dopóty, dopóki nie zostanie osiągnięta hemeostaza, nie ustąpią krwawienia lub urazy po znieczuleniu zewnątrzoponowym. Osiągnięcie wartości terapeutycznych w przypadku dożylnie stosowanej HNF powinno być opóźnione w tym samym czasie.</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>
<p>Wang 2016 Tajwan</p> <p>Zalecenia dotyczące metod leczenia ŻCHZZ</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu autorskiego badań</p>	<p>Wytyczne odnoszą się ogólnie do metod leczenia ŻCHZZ, jednakże odrębnie omówiono zalecenia dla <u>pacjentek w ciąży</u>.</p> <p>ŻCHZZ u kobiet w ciąży Autorzy przeglądu wskazują, że HDCz są rekomendowane bardziej niż HNF dla kobiet w ciąży i uważają, że zasadne jest stosowanie HDCz dwa razy dziennie w ciąży, w szczególności w pierwszych miesiącach, kiedy ryzyko nawrotu ŻChZZ jest większe.</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów</p>
<p>Amsterdam 2015 USA</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST</p> <p>Streszczenie wytycznych ACC/AHA z 2014 r.</p>	<p>Zalecenia dotyczą leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST.</p> <p>Wytyczne wymieniają enoxaparinum jako opcję terapeutyczną w leczeniu przeciwzakrzepowym wg algorytmu leczenia pacjentów z pewnym/określonym lub prawdopodobnym ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. (Klasa rekomendacji – I, Poziom dowodów – A)</p> <p><u>Uwagi:</u> Klasa rekomendacji: I – Korzyści >>> ryzyko; Procedura lub leczenie powinny być przeprowadzone. Poziom dowodów: A – Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz</p>
<p>Dundon 2015 USA</p> <p>Zalecenia dotyczące okołoperacyjnego leczenia pacjentów z wykorzystaniem istniejących terapii antykoagulantami</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie przeglądu autorskiego literatury i konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne dotyczą okołoperacyjnego leczenia pacjentów z zastosowaniem terapii antykoagulantami.</p> <p>Sugerujemy stosowanie terapii pomostowej z zastosowaniem antykoagulantów – HDCz lub HNF w zależności od stopnia ryzyka wystąpienia ŻChZZ u pacjentów. <u>W ogólności terapia pomostowa jest zalecana dla pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia ŻChZZ</u>. W przypadku pacjentów z niskim stopniem ryzyka wystąpienia ŻChZZ terapia pomostowa nie jest wskazana. Dla pacjentów z miarkowanej grupy ryzyka nie występują jasne wskazania co do stosowania terapii pomostowej HDCz lub HNF, terapia HDCz lub HNF może być zastosowana, jeśli jest preferowana przez pacjenta lub lekarza.</p> <p>Terapia pomostowa – HDCz (enoxaparinum – Lovenox) – okres połowicznego zaniku – 4,5 h, 1 mg/kg 2x dziennie, ostatnia dawka przynajmniej 24 h przed zabiegiem chirurgicznym, środek odwracający – siarczan protaminy. Przerwanie podawania HDCz i powrót do podawania warfaryny na noc po zabiegu operacyjnym.</p> <p>Terapia pomostowa – HDCz (dalteparinum – Fragmin) – okres połowicznego zaniku – od 3 do 4 h, 100 j.m./kg podskórnym, 2x dziennie, ostatnia dawka przynajmniej 12 h przed zabiegiem chirurgicznym, środek odwracający – siarczan protaminy. Przerwanie podawania HDCz i powrót do podawania warfaryny na noc po zabiegu operacyjnym.</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>
<p>ESC 2015 European Society of Cardiology, Europa</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST.</p> <p><u>Rekomendacje leczenia antykoagulantami pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST:</u> Pozajelitowe antykoagulanty są zalecane w trakcie diagnostyki odnoszącej się do ryzyka wystąpienia niedokrwienia lub krwawienia (Klasa rekomendacji – I, Poziom dowodów – B)</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>odcinka ST</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego</p>	<p>Fondaparyna (2.5 mg s.c. dziennie) jest zalecana z powodu lepszego profilu skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie od strategii postępowania (Klasa rekomendacji – I, Poziom dowodów – B)</p> <p>Biwalirudyna (0.75 mg/kg i.v. bolus, podawany 1.75 mg/kg/h przez aż do 4 h po procedurze) jest zalecana jako alternatywa dla HNF plus inh bityry GPIIb/IIIa w trakcie przezskórnej interwencji wieńcowej. (Klasa rekomendacji – I, Poziom dowodów – A)</p> <p>HNF 70–100 IU/kg i.v. (50–70 IU/kg jeśli towarzyszą jej inh bityry GPIIb/IIIa) jest zalecana dla pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej, którzy nie otrzymywali antykoagulantów. (Klasa rekomendacji – I, Poziom dowodów – B)</p> <p>U pacjentów leczonych fondaparyną (2.5 mg s.c. dziennie) poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej, pojedynczy i.v. bolus of UFH (70–85 IU/kg, or 50–60 IU/kg w przypadku jednoczesnego stosowania inh bitorów GPIIb/IIIa) jest zalecany w trakcie procedury. (Klasa rekomendacji – I, Poziom dowodów – B)</p> <p>Enoxaparinum (1 mg/kg s.c. dwa razy dziennie) lub HNF są zalecane, jeśli fondaparyna jest niedostępna. (Klasa rekomendacji – I, Poziom dowodów – B)</p> <p>Enoxaparinum powinna być rozważona jako antykoagulant w przypadku przezskórnej interwencji wieńcowej u pacjentów leczonych wstępnie enoksaparyną. (Klasa rekomendacji – IIa, Poziom dowodów – B)</p> <p>Dodatkowo wprowadzone antykoagulanty dożylnie bolusy HNF w trakcie przezskórnej interwencji wieńcowej można rozważyć po rozpoczęciu leczenia HNF. (Klasa rekomendacji – IIb, Poziom dowodów – B)</p> <p>Po zakończeniu przezskórnej interwencji wieńcowej można rozważać przerwanie leczenia antykoagulantami, chyba że wskazano inny sposób postępowania. (Klasa rekomendacji – IIa, Poziom dowodów – C)</p> <p>Zamiana pomiędzy HNF i HDCz nie jest rekomendowana. (Klasa rekomendacji – III, Poziom dowodów – B)</p> <p>U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST bez wcześniejszego udaru mózgu/Przemijającego napadu niedokrwiennego i z wysokim ryzykiem niedokrwienia, jak również niskim ryzykiem krwawienia, można rozważyć podawanie kwasu acetylosalicylowego i klopidoogrelu, a także małych dawek rywaroksabanu (2,5 mg dwa razy dziennie przez około 1 rok) po przerwaniu leczenia pozajelitowymi antykoagulantami. (Klasa rekomendacji – IIb, Poziom dowodów – B)</p> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>Klasy rekomendacji: I – Dowody i/lub ogólna zgoda, że zastosowane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna. Jest rekomendowana/Jest wskazana; II – Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii o użyteczności/skuteczności zastosowanego leczenia lub procedury; IIa – Waga dowodów/opinii przychyliła się do przyjęcia użyteczności/skuteczności. Powinna być rozważona.; IIb – Użyteczność/skuteczność nie jest wystarczająco dobrze poparta dowodami/opiniami. Może być rozważana.; III – Dowody lub ogólna zgoda, że wskazane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, i w niektórych przypadkach może być szkodliwa. Nie jest rekomendowana.</p> <p>Poziomy dowodów: A – Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz; B – Dane pochodzą z pojedynczych badań klinicznych z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji; C – Konsensus na podstawie opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospekcyjnych, rejestrów.</p>
<p>InterEPID 2015 Interdisciplinary Expert Panel on Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, Kanada</p> <p>Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia zakrzepicy żył głębokich biodrowo-udowych</p> <p>Streszczenie wytycznych opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia zakrzepicy żył głębokich biodrowo-udowych.</p> <p>Wytyczne odnoszą się do całej grupy HDCz.</p> <p><u>Terapia antykoagulantami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - W ostrych przypadkach wszyscy pacjenci powinni otrzymać terapię antykoagulantami przez minimum 3 miesiące (Siła rekomendacji I - silna, Poziom dowodów – C - niski) - Pacjenci z ostrymi przypadkami zakrzepicy żył głębokich biodrowo-udowych i bez choroby nowotworowej: początkowo powinni otrzymać <u>antykoagulanty pozajelitowe</u> i następnie przejść na warfarynę (Siła rekomendacji I - silna, Poziom dowodów – A - wysoki) - Pacjenci z ostrymi przypadkami zakrzepicy żył głębokich biodrowo-udowych i bez choroby nowotworowej, leczenie alternatywnych schematów: początkowo HDCz, po 1 tygodniu przejść na dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban (Siła rekomendacji I - silna, Poziom dowodów – B - umiarkowany) - Pacjenci z ostrymi przypadkami zakrzepicy żył głębokich biodrowo-udowych i z chorobą nowotworową: sugeruje się stosowanie HDCz (Siła rekomendacji I - silna, Poziom dowodów – B - umiarkowany) - Pacjenci z ostrymi przypadkami zakrzepicy żył głębokich biodrowo-udowych, w przypadku których rozważana jest możliwość poddania się usunięciu skrzepów: mogą otrzymywać początkowo pozajelitowe antykoagulanty - HNF (Siła rekomendacji IIb - słaba, Poziom dowodów – C - niski)

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Uwagi:</u> Siła rekomendacji: klasa I – Korzyści >>> ryzyko; Procedura lub leczenie powinny być przeprowadzone; klasa IIa – Korzyści >> ryzyko – Dodatkowe badania skupione na indywidualnych przypadkach są konieczne; Zasadne jest przeprowadzenie procedury lub nadzorowanie leczenia; klasa IIb – Korzyści ≥ ryzyko; Dodatkowe badania z rozszerzeniem przypadków są konieczne; dodatkowo pomocny byłby dostęp do rejestrów; Procedura lub leczenie może być rozważone; klasa III – Brak korzyści lub Klasa III – Szkody; Procedura lub leczenie nie powinny być przeprowadzane ani nadzorowane, ponieważ nie jest pomocne i może być szkodliwe.</p> <p>Poziomy dowodów: A – Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz; B – Dane pochodzą z oceny ograniczonych populacji, pojedyncze badania kliniczne z randomizacją lub badania bez randomizacji; C – Dane pochodzą z oceny bardzo ograniczonych populacji; konsensus na podstawie opinii ekspertów, studium przypadku lub standardy opieki.</p>
<p>MQIC 2015 Michigan Quality Improvement Consortium Guideline, USA</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia ambulatoryjnego dorosłych pacjentów z ostrą zakrzepicą żył głębokich</p> <p>Streszczenie wytycznych opracowane na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne dotyczą <u>leczenia ambulatoryjnego dorosłych pacjentów (w wieku ≥18 lat) z ostrą zakrzepicą żył głębokich potwierdzoną badaniami ultrasonograficznym i wenograficznymi (Poziom dowodów A) bez przeciwwskazań do terapii antykoagulantami lub HDCz.</u></p> <p>Wytyczne przedstawiają streszczenie podstawowych działań obejmujące wstępną ocenę, podjęcie i monitorowanie leczenia farmakologicznego oraz edukację pacjentów w przypadku nieskomplikowanej zakrzepicy żył głębokich.</p> <p><u>Podjęcie i monitorowanie leczenia farmakologicznego</u> Terapia antykoagulantami jest zalecana w przypadku braku przeciwwskazań. Rozpoczęcie terapii antykoagulantami powinno być podjęte, tak szybko, jak to możliwe. Opcje leczenia : - Warfaryna z HDCz – terapia pomostowa przez 5 dni, dostosowanie dawki do osiągnięcia poziomu czynnika INR z zakresu 2.0-3.0 (Poziom dowodów A). - Bezpośrednio inhibitory czynnik XA – <u>dabigatran wymaga zastosowania „pomostowo” HDCz przez 5-10 dni</u>, rywaroksaban i ap ksaban nie wymagają zastosowania HDCz. - HDCz stosowane jako pojedynczy lek (głównie do stosowania w okresie ciąży). - Okres trwania terapii – 3 miesiące w nieskomplikowanych przypadkach zakrzepicy żył głębokich (Poziom dowodów A). - Dłuższe okresy leczenia nie są konieczne.</p> <p><u>Edukacja pacjentów:</u> - Pouczenie pacjentów/opiekunów na temat objawów i rozwoju zakrzepicy żył głębokich oraz samodzielnego wstrzykiwania HDCz; - Pacjent powinien być zachęcony do leczenia ambulatoryjnego po zastosowaniu właściwie wagowo dobranej dawki HDCz (Poziom dowodów D).</p> <p><u>Uwagi:</u> Poziomy dowodów: A – badania z grupą kontrolną z randomizacją, B – badania z grupą kontrolną bez randomizacji; C – badania obserwacyjne; D – opinie ekspertów. Brak danych na temat siły rekomendacji.</p>
<p>OTA 2015 Orthopaedic Trauma Association, USA</p> <p>Zalecenia dotyczące profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z urazami ortopedycznymi</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne dotyczą <u>profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z urazami ortopedycznymi.</u></p> <p>Wytyczne odnoszą się do całej grupy HDCz.</p> <p>- HDCz są optymalną formą zapobiegania ŻChZZ i powinny być stosowane u pacjentów z uszkodzeniami układu mięśniowo-szkieletowego przy dodatkowych czynnikach ryzyka przez 24 h, chyba że istnieją przeciwwskazania (Poziom rekomendacji - silny, Poziom jakości dowodów - I)</p> <p>- Sugerujemy stosowanie HDCz optymalnie 12 h przed i po zabiegu chirurgicznym (Poziom rekomendacji - silny, Poziom jakości dowodów - I)</p> <p>- Sugerujemy profilaktykę złożoną ze stosowania urządzeń uciskowych na łydkę i HDCz zamiast każdego sposobu leczenia oddzielnie, chyba że istnieją przeciwwskazania (Poziom rekomendacji - silny, Poziom jakości dowodów - I)</p> <p>- Stosowanie HNF, aspiryny (i innych leków przeciwplatekcyjnych) oraz warfaryny jest sugerowane jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania HDCz, HDCz są niedostępne lub ze względu na koszt lub wybór pacjenta (Poziom rekomendacji - umiarkowany, Poziom jakości dowodów – (I lub II lub III))</p> <p>- Nie sugerujemy profilaktyki farmakologicznej (HDCz, HNF, inhibitory czynnika XA, warfaryna, aspiryna) u pacjentów z izolowanym złamaniem kończyny dolnej i nie istnieją inne czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ oraz są zdolni do samodzielnego poruszania się (Poziom rekomendacji - umiarkowany, Poziom jakości dowodów – (I lub II lub III))</p> <p><u>Uwagi:</u> Poziom rekomendacji – silny: rekomendacja na podstawie >2 wysokiej jakości (poziom I) dowodów; Poziom rekomendacji – umiarkowany: rekomendacja na podstawie 1 wysokiej (poziom I) lub 2</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	umiarkowanej jakości (poziom II lub III) dowodów; Poziom rekomendacji - ograniczony: rekomendacja na podstawie 1 umiarkowanej (poziom II lub III) lub 2 niskiej jakości (poziom IV) dowodów; Poziom rekomendacji – nierozstrzygnięty: rekomendacja na podstawie 1 niskiej (poziom IV) lub brak dowodów; Konsensus – na podstawie opinii ekspertów.

2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

Przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia: HAS – Haute Autorité de Santé; SMC – Scottish Medicines Consortium; Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; NICE – National Institute for Health and Care Excellence, BI-HTA – Ludwig Boltzman Institut fuer Health Technology Assessment. Data ostatniego wyszukiwania: 9.01.2017 r. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnych dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium oraz nadroparinum calcicum w ocenianych wskazaniach pozarejestracyjnych.

3. Wskazanie dowodów naukowych

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

3.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase (1.12.2016). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Zastosowano odpowiednie filtry wyszukujące publikacje od daty ostatniego wyszukiwania w opracowaniu Agencji AOTM-BP-434-9-2014, tj. od 1.12.2014 r. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 37. Kryteria włączenia do przeglądu – terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne

Opis	Komentarz
Populacja: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne	-
Interwencje: dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum	Podanie: roztwory do wstrzykiwań. Udział pacjentów otrzymujących leczenie: $\geq 51\%$ pacjentów w kohorcie.

Opis	Komentarz
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany komparator	Gdyby w wyn ku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania</u> : - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA – terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.



3.1.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

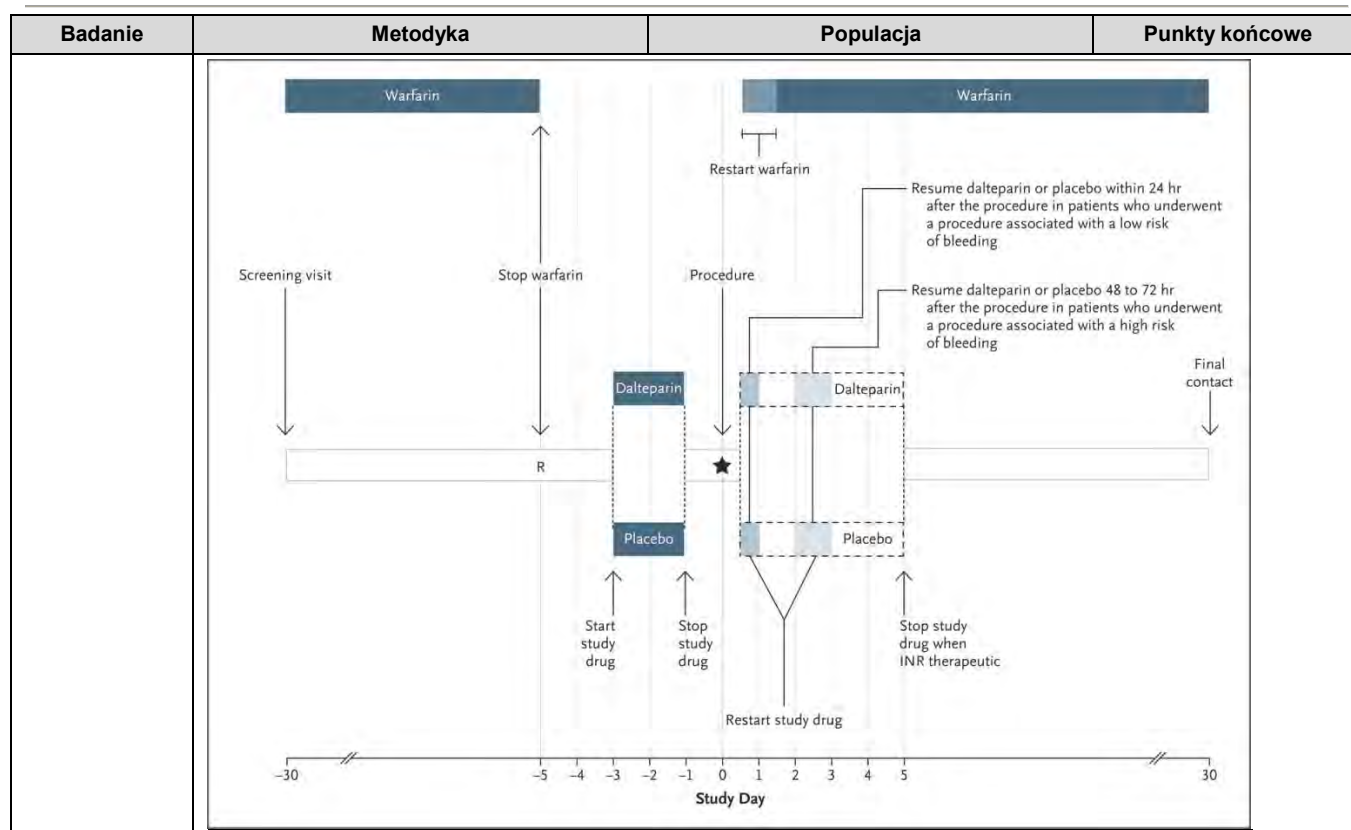
W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania substancji czynnych dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium oraz nadroparinum calcicum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Odnaleziono 1 badanie RCT dla dalteparinum natrium. Nie odnaleziono badań RCT dla enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Nie odnaleziono badań o charakterze prospektywnym dla nadroparinum natrium w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

W ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 badanie RCT: BRIDGE (Douketis 2015), w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dalteparinum natrium w terapii pomostowej vs. brak terapii pomostowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badania BRIDGE (Douketis 2015) włączonego do przeglądu.

Tabela 38. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>BRIDGE (Douketis 2015a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant z National Heart Lung and Blood Institute, ofiarodawca subst. czynnej: Eisai</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (placebo), fazy III, podwójnie zaślepienie, prospektywne, interwencyjne, wielośrodkowe (n=108), dwunarodowe (USA, Kanada)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> lipiec 2009 – grudzień 2014</p> <p><u>Cel badania:</u> uzasadnienie konieczności stosowania terapii pomostowej z wykorzystaniem heparyn przed i po operacji chirurgicznej lub innej procedury inwazyjnej w trakcie podawania warfaryny u pacjentów z migotaniem przedsionków</p> <p><u>Typ hipotezy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>non-inferiority:</u> rezygnacja z terapii pomostowej byłaby nie gorsza niż stosowanie terapii pomostowej z wykorzystaniem LMWH w profilaktyce okołoperacyjnej tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej - <u>superiority:</u> rezygnacja z terapii pomostowej byłaby lepsza w porównaniu do terapii pomostowej w odniesieniu do występowania masywnych krwotoków <p><u>Interwencja:</u> <i>Terapia pomostowa vs brak terapii pomostowej</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa otrzymująca terapię pomostową - dalteparinum (100 j.m./kg mc, podskórnie, 2xdziennie). - grupa nie otrzymująca terapii pomostowej - placebo (podskórnie, 2xdziennie) <p>Podawanie warfaryny przerywano na 5 dni przed planowaną procedurą, a powracano do podawania warfaryny wieczorem lub dzień po przeprowadzonej procedurze.</p> <p><u>Czas trwania interwencji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - od 3 dnia do 24 h przed planowaną procedurą, a następnie od 5 do 10 dnia po procedurze. <p><u>Czas trwania badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - od 30 dni przed zaplanowaną procedurą do 30 dni po przeprowadzonej procedurze <p>Punkty końcowe oceniano do 37 dnia po przeprowadzonej procedurze.</p> <p>Szczegółowy plan badania przedstawiono na schemacie poniżej.</p>	<p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków</p> <p><u>Liczba pacjentów ITT:</u> 1884, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 950 w grupie nie otrzymującej terapii pomostowej oraz - 934 w grupie otrzymującej terapię pomostową. <p><u>Wiek w populacji ITT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 71,8±8,74 lat w grupie nie otrzymującej terapii pomostowej oraz - 71,6±8,88 lat w grupie otrzymującej terapię pomostową <p><u>Płeć w populacji ITT:</u> 1382 mężczyzn, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 696 w grupie nie otrzymującej terapii pomostowej oraz - 686 w grupie otrzymującej terapię pomostową <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ≥ 18 lat; - przewlekłe migotanie przedsionków lub kołatanie serca; - leczenie warfaryną przez co najmniej 3 miesiące; - pacjenci poddawani planowej operacji lub o innej planowej procedurze inwazyjnej, która wymagała przerwania stosowania warfaryny; - miał co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka udaru wg CHADS₂: zastoinowa niewydolność serca lub dysfunkcja lewej komory serca, nadciśnienie tętnicze, wiek 75 lat lub więcej, cukrzyca, poprzedniego udaru niedokrwinnego, zatorowość systemowa lub przemijający atak niedokrwinnego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Występowanie jednego lub więcej z następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mechaniczna zastawka serca; - udar, zatorowość systemowa lub przemijający napad niedokrwinnego w ciągu ostatnich 12 tygodni; - krwotoki w ciągu ostatnich 6 tygodni; - klirens kreatyniny poniżej 30 ml na minutę; - liczba płytek krwi poniżej 100 × 10³ na milimetr sześcienny; - planowany zabieg chirurgiczny serca, wewnątrzczaszkowy lub wewnątrzrdzeniowy 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> - tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym: udar (niedokrwenny lub krwotoczny), przemijający atak niedokrwenny i zatorowość systemowa, w 30 dni po przeprowadzonej procedurze; 2. drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> - ostry zawał mięśnia sercowego, - zakrzepica żył głębokich, - zatorowość płucna, - zgon. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> - duży krwotok 2. drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> - mały krwotok



Wyniki badania BRIDGE

1. Wyniki analizy skuteczności

Średnia (\pm SD) liczba podanych dawek leku w populacji ITT wynosiła: 5,0 (\pm 1,1) przed planowaną procedurą oraz 16,0 (\pm 7,9) po wykonanej procedurze. Średnia dawka (\pm SD) dalteparinum wynosiła 9 093 (\pm 2 240) j.m., podskórnie, 2 x dzień.

Z 1884 pacjentów włączonych do badania 71 pacjentów utracono z obserwacji (37 pacjentów w grupie bez terapii pomostowej i 43 w grupie z terapią pomostową). Wśród pacjentów utraconych z badania obserwowano łącznie 9 zgonów: 5 zgonów w grupie bez terapii pomostowej i 4 zgony w grupie z terapią pomostową. Analizę statystyczną punktów końcowych przeprowadzono dla 1813 pacjentów (analiza per protocol).

Częstość występowania tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej w 30 dniu po przeprowadzonej procedurze wynosiła 0,4% w grupie bez terapii pomostowej vs. 0,3% w grupie pacjentów z terapią pomostową. Różnica średnich między grupami wynosiła 0,1 punktu procentowego (95% CI: -0,6, 0,8) i była znamienne statystycznie dla hipotezy non-inferiority ($p=0,01$).

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawia poniższa tabela.

Outcome	No Bridging (N=918)	Bridging (N=895)	P Value
	number of patients (percent)		
Primary			
Arterial thromboembolism	4 (0.4)	3 (0.3)	0.01*, 0.73†
Stroke	2 (0.2)	3 (0.3)	
Transient ischemic attack	2 (0.2)	0	
Systemic embolism	0	0	
Major bleeding	12 (1.3)	29 (3.2)	0.005†
Secondary			
Death	5 (0.5)	4 (0.4)	0.88†
Myocardial infarction	7 (0.8)	14 (1.6)	0.10†
Deep-vein thrombosis	0	1 (0.1)	0.25†
Pulmonary embolism	0	1 (0.1)	0.25†
Minor bleeding	110 (12.0)	187 (20.9)	<0.001†

* P value for noninferiority.

† P value for superiority.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie drugorzędowych punktów końcowych: ostry zawał mięśnia sercowego, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub zgon. Odnotowano 5 zgonów w grupie pacjentów bez terapii pomostowej vs. 4 zgony w grupie pacjentów z terapią pomostową. Przyczyny zgonów podano w tabeli poniżej.

Supplementary Appendix Table S3. Times to Death

Study arm	Adjudicated cause of death (SAE coded term)	No. days to death*
Bridging	Pancreatic/adrenal hemorrhage	24
Bridging	Respiratory failure	33
Bridging	Motor vehicle accident	25
Bridging	Cardiac arrest	8
No-bridging	Myocardial infarction	7
No-bridging	Multisystem organ failure	6
No-bridging	Cardiac death (unwitnessed)	29
No-bridging	Cardiopulmonary arrest	1
No-bridging	Myocardial infarction	10

*Number of days to death were calculated from day warfarin was stopped.

2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Częstość występowania dużych krwotoków wynosiła 1,3% w grupie bez terapii pomostowej vs. 3,2% w grupie z terapią pomostową, co wskazało, że w odniesieniu do dużych krwotoków brak wprowadzenia terapii pomostowej jest lepszy niż prowadzenie terapii pomostowej (RR=0,41; 95% CI: 0,20, 0,78, p=0,005 dla hipotezy superiority).

Stwierdzono statystycznie istotne (p<0,001) niższe ryzyko wystąpienia małego krwotoku w grupie pacjentów bez terapii pomostowej w porównaniu do grupy pacjentów z terapią pomostową (12,0% vs. 20,9%).

Mediana czasu do wystąpienia dużego krwotoku po zastosowanej procedurze wynosiła 7 dni (odstęp międzykwartyłowy wyniósł od 4 do 18 dni).

Ograniczenia analizy:

W ocenie badań randomizowanych zastosowano metodę Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (bias).

Tabela 39. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element	BRIDGE 2015
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	nieznane
Selektywne raportowanie	niskie
Pozostałe źródła błędu	nieznane

W badaniu BRIDGE wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono dla populacji per protocol. Nie przedstawiono wyników w oparciu o analizę populacji ITT.

3.2. Analiza kliniczna: unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej)

3.2.1. Metodologia analizy klinicznej

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie aktualizujące w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase (1.12.2016). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Zastosowano odpowiednie filtry wyszukujące publikacje od daty ostatniego wyszukiwania w opracowaniu Agencji AOTM-BP-434-9-2014, tj. od 1.12.2014 r. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych.

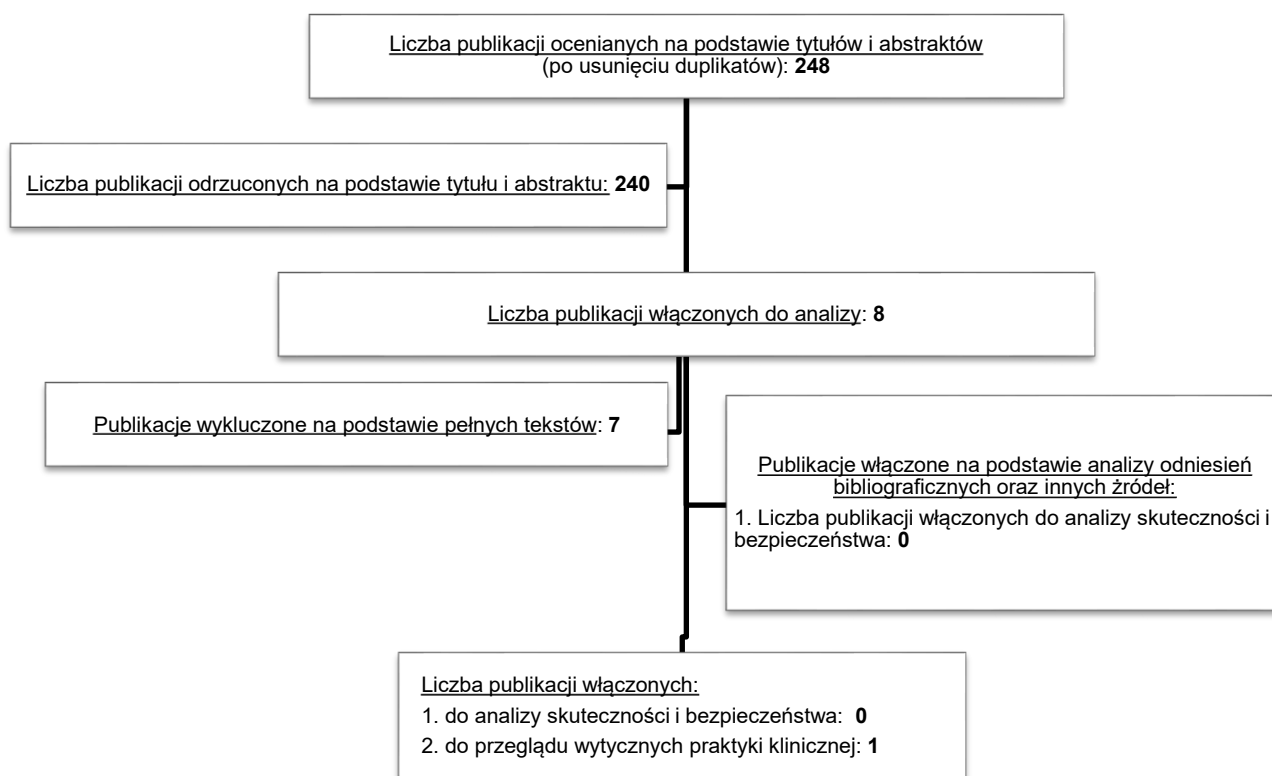
W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 40. Kryteria włączenia do przeglądu – unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej).

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej)	-
<u>Interwencje:</u> dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum	Podanie: roztwory do wstrzykiwań. Udział pacjentów otrzymujących leczenie: $\geq 51\%$ pacjentów w kohorcie.
<u>Komparator:</u> dowolny refundowany komparator	Gdyby w wyn ku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.

Opis	Komentarz
<p><u>Rodzaj badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. <p>Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.</p> <p>Do analizy włączano wyłącznie publikacje w języku angielskim i polskim.</p>	<p>Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności.</p> <p>Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków.</p> <p>Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.</p>
<p><u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.</p>	-

Schemat 2. Diagram PRISMA – unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej).



W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Do raportu AOTM-BP-434-9-2014 w tym wskazaniu włączono 1 przegląd systematyczny Testroote 2014.

3.3. Analiza kliniczna: profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży

3.3.1. Metodologia analizy klinicznej

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie aktualizujące w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase (1.12.2016). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Zastosowano odpowiednie filtry wyszukujące publikacje od daty ostatniego wyszukiwania w opracowaniu Agencji AOTM-BP-434-9-2014, tj. od 1.12.2014 r. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 41. Kryteria włączenia do przeglądu – profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży.

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży	-
<u>Interwencje:</u> dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum	Podanie: roztwory do wstrzykiwań. Udział pacjentów otrzymujących leczenie: $\geq 51\%$ pacjentów w kohorcie.
<u>Komparator:</u> dowolny refundowany komparator	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe. Do analizy włączano wyłącznie publikacje w języku angielskim i polskim.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 3. Diagram PRISMA – profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży.**3.3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania substancji czynnych dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Odnaleziono 1 badanie RCT (TIPPS, Rodger 2015), w którym przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla dalteparinum natrium u kobiet w ciąży z trombofilią. Nie odnaleziono badań RCT dla enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Ponadto odnaleziono 2 badania obserwacyjne kohortowe dla dalteparinum natrium w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Nie odnaleziono żadnych badań eksperymentalnych ani obserwacyjnych dla substancji czynnych: enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono łącznie 3 badania: 1 badanie RCT – TIPPS (Rodger 2015) oraz 2 badania kohortowe (Aracic 2016, Aracic 2015). W badaniu Rodger 2015 oceniano skuteczność dalteparinum natrium, natomiast w badaniach Aracic 2016 i Aracic 2015 oceniano skuteczność głównie dla dalteparinum natrium. Chociaż nie wskazano tego bezpośrednio w publikacjach Aracic 2016 i Aracic 2015, to na podstawie liczebności populacji oraz metodyki badania można przypuszczać, że populacje w obu badaniach są tożsame.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badania RCT włączonego do przeglądu.

Tabela 42. Charakterystyka badania RCT włączonego do przeglądu.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
TIPPS (Rodger 2015) <u>Źródło finansowania:</u> the Canadian Institutes of Health Research (MCT 82205) i the	<u>Rodzaj badania:</u> otwarte randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (brak dalteparinum), wielośrodkowe (n=36), wielonarodowe (Kanada, Australia, USA, Wielka Brytania, Francja) <u>Czas trwania badania:</u> luty 2000 – wrzesień 2012 Cel badania: czy profilaktyczne podawanie	<u>Populacja:</u> kobiety w ciąży z trombofilią <u>Liczba pacjentów ITT:</u> 289, w tym: 146 w grupie otrzymującej dalteparinum, a 143 w grupie bez dalteparinum. <u>Liczba pacjentów on-treatment:</u> 284, w tym: 143 w grupie	<u>Skuteczność (populacja ITT):</u> Pierszorządowe punkty końcowe: - złożony punkt końcowy – wystąpienie któregokolwiek z komponentów: 1. obiektywnie udokumentowana poważna objawowa ŻChZZ, 2. poważny lub wczesne wystąpienie (<32 tyg.) stanu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>Heart and Stroke Foundation of Canada (NA 4849).</i>	<p>dalteparinum przed porodem obniża ryzyko wystąpienia ŻChZZ i powikłań związanych z patologią łożyska u ciężarnych kobiet z trombofilia, u których stwierdza się wysokie ryzyko powikłań w trakcie ciąży</p> <p><u>Interwencja:</u> Dalteparinum natricum vs. brak dalteparinum natricum</p> <p><u>Przed porodem:</u> <u>Grupa otrzymująca dalteparinum natricum:</u> - 5 000 j.m., 1x dziennie, podanie podskórne – od pierwszego dnia randomizacji do 20 tyg. ciąży. - 5 000 j.m., 2x dziennie, podanie podskórne – od 20 tyg. ciąży przynajmniej do 37 tyg. ciąży. <u>Grupa kontrolna:</u> nie podawano daltepariny</p> <p><u>Postępowanie po porodzie – dla wszystkich pacjentek:</u> - 5 000 j.m., 1x dziennie, podanie podskórne – od 1. do 42 dnia po porodzie</p>	<p>otrzymującej dalteparinum, a 141 w grupie kontrolnej</p> <p><u>Liczba pacjentów z ryzykiem wystąpienia lub wcześniejszym epizodem ŻChZZ, ITT:</u> 128, w tym: - 67 w grupie otrzymującej dalteparinum, - 61 w grupie bez dalteparinum.</p> <p><u>Wiek pacjentów ITT:</u> Grupa otrzymująca dalteparinum: średnia = 31,9 lat (SD=4,7 lat) Grupa nie otrzymująca dalteparinum: średnia = 31,6 lat (SD=5,1 lat)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - potwierdzona trombofilia; - wysokie ryzyko powikłań ciążowych związanych z patologią łożyska lub żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej; - ciąża; - dostarczenie podpisanej zgody na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - ≥21 tygodnia ciąży w momencie przeprowadzania randomizacji. - przeciwwskazania do stosowania heparyn; - utrudniony dostęp ze względów geograficznych; - prowadzone leczenie przeciwkrzepliwe; - wcześniejsze uczestnictwo w badaniu; - wiek niższy niż pozwalający na uzyskanie zgody na udział w badaniu.</p>	<p>przedwczesnego; 3. przedwczesny poród (masa ciała < 10. percentyla), 4. utrata ciąży.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: - duże krwawienie lub małe krwawienie; - gęstość mineralna kości (w 6 tyg. po porodzie) - przedwczesny poród; - przedwczesne odklejenie łożyska; - trombocytopenia spowodowana działaniem heparyn; - złamanie objawowe.</p>

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań kohortowych włączonych do przeglądu.

Tabela 43. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Aracic 2016, Aracic 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie kohortowe, obserwacyjne, wielośrodkowe, jednonarodowe (Chorwacja)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> lipiec 2008 – wrzesień 2012</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena wpływu rodzaju dziedzicznego typu trombofilii oraz skuteczności LMWH u kobiet z powikłaniami ciążowymi, u których wcześniej wystąpiły powikłania ciążowe</p> <p><u>Interwencja:</u> LMWH (Dalteparinum - 47 kobiet; enoxaparinum – 3 kobiety)</p>	<p><u>Populacja:</u> kobiety z jakimkolwiek typem dziedzicznej trombofilii, u których występowały powikłania ciążowe i/lub żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe w poprzednich, nieleczonych ciążach</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 50, w tym: - 47 kobiet leczonych dalteparinum natricum i - 3 kobiety leczone enoxaparinum natricum</p> <p><u>Typ trombofilii:</u> - konwencjonalny (trombofilia konwencjonalna i złożona) – 26 kobiet (52%); - nowy – 24 kobiety (48%)</p>	<p>Aracic 2016 <u>Skuteczność LMWH:</u> - złożony punkt końcowy: występowanie poszczególnych powikłań ciążowych, w tym zakrzepicy żył głębokich w zależności od typu trombofilii (konwencjonalna vs. nowa)</p> <p>Aracic 2015 <u>Skuteczność:</u> - pierwszorządowe punkty końcowe: wczesne i późne poronienie, przedwczesny poród, poród w wyznaczonym terminie; w</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - profilaktyka początkowa: dalteparinum - 2 500 j.m./dzień, enoxaparinum - 40 mg/dzień; - profilaktyka przedporodowa i poporodowa: dalteparinum – 5 000 j.m./dzień, enoxaparinum – 80 mg/dzień; <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - profilaktyka początkowa – wdrożenie między 5. a 9. tyg. ciąży, po potwierdzeniu widoczności płodu. - profilaktyka przedporodowa – wdrożenie między 25. a 28. tyg. ciąży. - profilaktyka poporodowa – przez 6 tygodni po porodzie. <p><u>Dodatkowe leki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wszystkie kobiety otrzymywały kwas foliowy. 	<p><u>Ciąże zakończone porodem: u 48 pacjentek</u></p> <p><u>Wiek:</u> do 42 roku życia, nie podano szczegółowych informacji</p> <p><u>Płeć:</u> kobiety</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety z jakimkolwiek typem dziedzicznej trombofilii, u których występowały powikłania ciążowe i/lub żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe w poprzednich, nieleczonych ciążach - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety starsze niż 42 lata - obecność nabytej trombofilii - wrodzone anomalie macicy; - zakażenia okołoporodowe (TORCH); - cukrzyca, zaburzenia endokrynologiczne, przewlekłe nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek lub narkomania; - ciąża mnoga; - nienormalny wynik badania przesiewowego w kierunku wykrycia wad płodu w pierwszym trymestrze; - nieprawidłowym kariotyp; - wady rozwojowe płodu. 	<p>porównaniu do przebiegu poprzednich ciąż;</p> <ul style="list-style-type: none"> - drugorzędowe punkty końcowe: powikłania ciążowe u pacjentek leczonych lub nieleczonych LMWH, u których ostatnia ciąża zakończyła się porodem. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - duże krwotoki; - małe krwotoki (wszystkie inne niż duże krwotoki); - małopłytkowość wywołana heparyną; - złamania osteoporotyczne; - gęstość mineralna kości mierzona w 6 tyg. po porodzie.

1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie TIPPS

292 kobiety ciężarne przypisano losowo do dwóch grup: otrzymującej dalteparinum i kontrolnej (bez dalteparinum). Po randomizacji 3 kobiety zostały wykluczone z badania: 2 w grupie otrzymującej dalteparinum i 1 w grupie kontrolnej. W analizie ITT uwzględniono 146 pacjentek w grupie otrzymującej dalteparinum i 143 pacjentki w grupie kontrolnej. W ciągu 10 dni od randomizacji 26 pacjentek zmieniło przynależność do grupy (12 pacjentek przeszło z grupy otrzymującej dalteparinum do grupy kontrolnej, a 14 pacjentek przeszło z grupy kontrolnej do grupy otrzymującej dalteparinum). Ponadto, 5 kobiet nie zastosowało się do zaleceń w zakresie stosowania dalteparinum, w związku z czym zostały wykluczone z analiz on-treatment i bezpieczeństwa. Ostatecznie analizy on-treatment i bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji 284 kobiet: 143 w grupie z dalteparinum i 141 w grupie kontrolnej.

Charakterystyka wyjściowa obu grup dla populacji ITT była podobna. Średni wiek dla populacji ITT wynosił 31,8 lat (SD=4,9), średni wiek ciąży w momencie randomizacji wynosił 11,9 tygodnia (SD=4,6). Większość pacjentek była rasy białej (91%, 262/289). Do najczęściej stwierdzanych uwarunkowań genetycznych należały: czynnik V Leiden (60% kobiet, 176/289) oraz mutacja genu protrombinowego (22%, 63/289). Podczas średnio 2,2 wcześniejszych ciąży (SD=1,8) i średnio 1 porodu (SD=1), 61% kobiet (176/289) doświadczyło powikłań ciążowych.

Stosowanie dalteparinum natrium nie zmniejszyło znacząco częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego zarówno w analizie ITT (dalteparinum 25/146 [17,1%, 95%CI: 11,4–24,2%] vs. grupa kontrolna 27/143 [18,9%, 95% CI 12,8–26,3%]); różnica ryzyk RD=-1,8% [95%CI: -10,6%–7,1%]), jak i w analizie on-treatment (dalteparinum 28/143 [19,6%] vs. grupa kontrolna 24/141 [17,0%]); różnica ryzyk RD=+2,6% [95%CI: -10,6%–7,1%]).

Szczegółowe wyniki badania TIPPS 2015 dla analizy populacji ITT oraz analizy bezpieczeństwa (on-treatment) przedstawiono w poniżej tabeli.

	Antepartum dalteparin (n=146)	No antepartum dalteparin (n=143)	Difference (95% CI)	p value
Primary analysis				
Patients with one or more of major VTE, severe or early onset pre-eclampsia, SGA (<10%) or pregnancy loss	25 (17.1%)	27 (18.9%)	-1.8% (-10.6 to 7.1)	0.70
Stratified by gestational age at randomisation				
< 8 weeks	9/33 (27.3%)	12/32 (37.5%)	-10.2% (-32.9 to 12.4)	0.38
8-12 weeks	9/33 (27.3%)	3/32 (9.4%)	17.9% (-0.3 to 36.1)	0.06
12-20 weeks	7/80 (8.8%)	12/79 (15.2%)	-6.4% (-16.5 to 3.6)	0.21
Stratified by location				
Australia	8/38 (21.0%)	8/36 (22.2%)	-1.2% (-19.9 to 17.6)	0.90
Canada	17/102 (16.7%)	19/104 (18.3%)	-1.6% (-12.0 to 8.8)	0.76
Europe	0/3	0/1	NA	NA
USA	0/3	0/1	NA	NA
Secondary analysis: efficacy outcomes				
Symptomatic major VTE	1 (0.7%)	2 (1.4%)	-0.7 (-3.1 to 1.6)	0.62
Pre-eclampsia	8 (5.5%)	5 (3.5%)	2.0 (-2.8 to 6.8)	0.42
Severe or early onset pre-eclampsia	7 (4.8%)	4 (2.8%)	2.0 (-2.4 to 6.4)	0.38
Small-for-gestational-age infant (<10%)	9 (6.2%)	12 (8.4%)	-2.2 (-8.2 to 3.8)	0.47
SGA (<5%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)	-0.7 (-3.7 to 2.3)	0.68
SGA (<3%)	3 (2.0%)	0	2.0 (-0.2 to 4.4)	0.25
Pregnancy loss (any)	12 (8.2%)	10 (7.0%)	1.2 (-4.9 to 7.3)	0.69
Early (≥3 at <10 weeks)	4 (2.7%)	5 (3.5%)	0.8 (-4.8 to 3.2)	0.75
Late (≥2 at >10 weeks or ≥1 at >16 weeks)	6 (4.1%)	2 (1.4%)	2.7 (-1.0 to 6.5)	0.28
Any pre-eclampsia, SGA, or loss or abortion	27 (18.5%)	28 (19.6%)	-1.1 (-10.1 to 8.0)	0.81
Placental abruption	4 (2.7%)	3 (2.1%)	0.6 (-2.9 to 4.2)	0.72
Preterm delivery (<37 weeks)	23 (15.8%)	17 (11.9%)	3.9 (-4.1 to 11.8)	0.34
Birthweight of livebirths (g)	3186.2 (758)	3241.4 (764)	-55.2 (-238.6 to 128.1)	0.55
Gestational age at delivery (weeks)				
Of livebirths	38.1 (2.84)	38.2 (3.1)	-0.13 (-0.86 to 0.59)	0.72
Of pregnancy loss	16.8 (8.2)	10.8 (5.3)	6.0 (-0.09 to 12.11)	0.06
Secondary analysis: safety outcomes (on-treatment analysis) (n=143 in dalteparin group, n=141 in control group)				
Major bleeding	3 (2.1%)	2 (1.4%)	0.7 (-2.4 to 3.7)	1.0
Minor bleeding (non-major)	28 (19.6%)	13 (9.2%)	10.4 (2.3 to 18.4)	0.01
Heparin-induced thrombocytopenia	0	0
Osteoporotic fracture	0	0
Bone mineral density measured at 6 weeks post partum (g/cm ²)	2.16 (0.35)	2.23 (0.42)	-0.07 (-0.19 to 0.04)	0.21
Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise indicated. VTE=venous thromboembolism. SGA=small for gestational age. NA=not applicable.				

Table 2: Primary and secondary analysis

Analiza w podgrupach zarówno w populacji ITT oraz analizie on-treatment wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: trombofilii, wcześniejszych powikłań ciążowych, wcześniejszych zdarzeń żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej lub ryzyka występowania, użycia aspiryny, wieku ciążowego w momencie włączenia lub w odniesieniu do kraju. Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

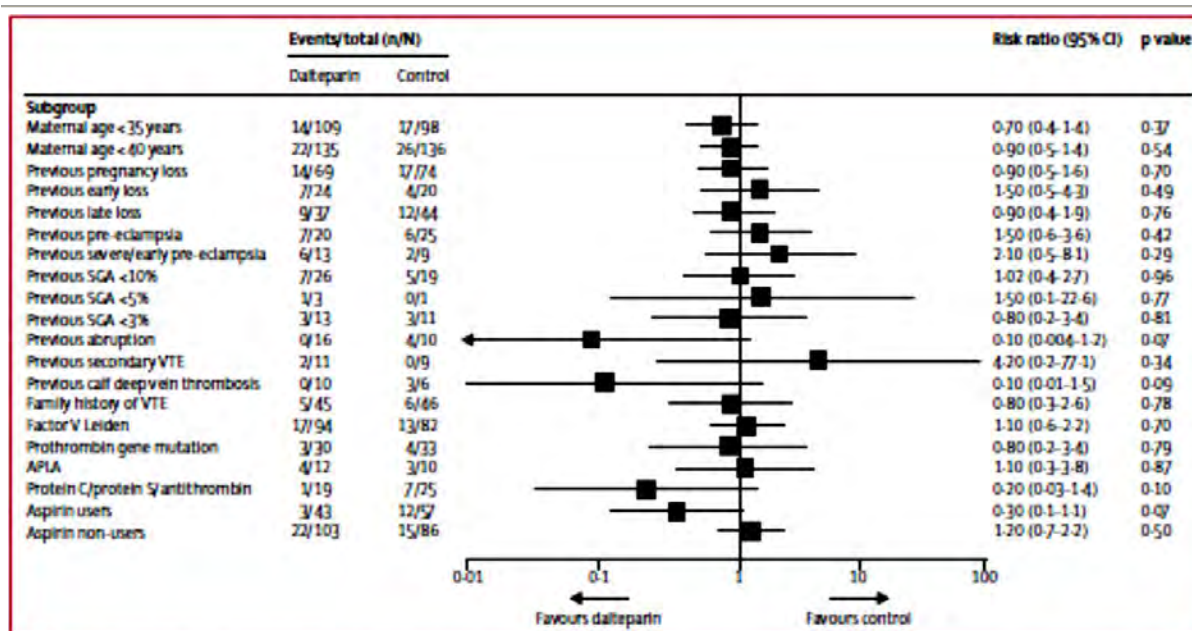


Figure 2: Subgroup analysis forest plot with risk ratio (95% CI) for the primary composite outcome. The primary composite outcome was major VTE or severe/early-onset pre-eclampsia, SGA infant (<10th percentile), or pregnancy loss. SGA=small for gestational age. VTE=venous thromboembolism. APLA=anti-phospholipid antibodies.

Aracic 2016 i Aracic 2015

W poniżej tabeli przedstawiono wyniki badań kohortowych włączonych do analizy skuteczności dla dalteparinum natricum w ocenianym wskazaniu pozarejestracyjnym (Aracic 2016 i Aracic 2015).

Tabela 44. Wyniki badań kohortowych włączonych do przeglądu.

Badanie	Wyniki
Aracic 2016	<p>U 50 pacjentek leczonych LMWH odnotowano 2 spontaniczne poronienia; 48 ciąż zakończyło się porodem.</p> <p>W grupie ciąż zakończonych porodem (n=48):</p> <ul style="list-style-type: none"> - podawanie LMWH zmniejsza znamienne częstość występowania wewnątrzmacicznej śmierci płodu u pacjentek z konwencjonalnym typem trombofilii (p=0,011, test X²). - U pacjentek z konwencjonalnym typem dziedzicznej trombofilii wykazano, że podawanie LMWH nie zmniejsza znamienne (p = 0,432) częstości występowania zapalenia żył głębokich. - U pacjentek z nowym typem trombofilii podanie LMWH zmniejsza częstość występowania zahamowania wzrostu płodu (p=0,012, test X²), wewnątrzmacicznej śmierci płodu (p=0,003, test dokładny Fishera) oraz przedwczesnego porodu (p=0,053, test X²). - U pacjentek z nowym typem dziedzicznej trombofilii wykazano, że LMWH nie zmniejsza znamienne (p = 1,0) częstości występowania zapalenia żył głębokich.
Aracic 2015	<ol style="list-style-type: none"> 1. Porównanie u tych samych kobiet rezultatów 50 ciąży leczonych LMWH i 50 ciąży wcześniej nie leczonych: <ul style="list-style-type: none"> - Stwierdzono, że podawanie LMWH zmniejsza znamienne statystycznie częstość występowania wczesnych i późnych poronień (2 vs. 31, p<0,001, test X²), a także zwiększa częstość porodów w prawidłowym terminie (37 vs. 9, nie podano IS) w porównaniu do wcześniejszych ciąż, w których nie podawano LMWH. 2. Oddzielnie analizowano 19 poprzednio nieleczonych i 48 leczonych LMWH ciąż zakończonych urodzeniem dziecka: <ul style="list-style-type: none"> - W grupie ciąż, w których podawano LMWH stwierdzono znamienne statystycznie zmniejszenie częstości występowania przedwczesnych porodów (11 vs. 10, p=0,019, test X²) oraz brak przypadku wewnątrzmacicznej śmierci płodu (0 vs. 7, p=0,0019, test X²) w porównaniu do ciąż, w których nie podawano LMWH. - Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic (p=0,135, test X²) między tymi dwiema grupami w zakresie częstości występowania zapalenia żył głębokich (odpowiednio: 2 zdarzenia w grupie ciąż, w których nie podawano LMWH vs. 1 zdarzenie w grupie ciąż, w której podawano LMWH).

2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Rodger 2015 wyniki analizy bezpieczeństwa wskazały na brak różnic pomiędzy grupami w zakresie występowania dużych krwotoków. Jednakże małe krwotoki występowały częściej w grupie otrzymującej dalteparinum (28/143 [19,6%]) niż w grupie kontrolnej (13/141 [9,2%]; różnica ryzyk RD=10,4%, 95%CI: 2,3–18,4; p=0,01).

W badaniach Aracic 2016 i Aracic 2015 nie przedstawiono osobno wyników dla bezpieczeństwa.

Ograniczenia analizy:

W ocenie badań randomizowanych zastosowano metodę Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (bias).

Tabela 45. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element	TIPPS 2015
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	wysokie
Selektywne raportowanie	niskie
Pozostałe źródła błędu	nieznane

Nie odnaleziono żadnych badań eksperymentalnych ani obserwacyjnych dla substancji czynnych: enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

W badaniach kohortowych Aracic 2016 i Aracic 2015 nie wskazano odrębnych wyników dla substancji czynnych, jednakże znaczna większość pacjentek (94%) przyjmowała dalteparinum natrium. Chociaż nie wskazano tego bezpośrednio w publikacjach Aracic 2016 i Aracic 2015, to na podstawie liczebności populacji oraz metodyki badania można przypuszczać, że populacje w obu badaniach są tożsame.

3.4. Analiza kliniczna: krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)

3.4.1. Metodologia analizy klinicznej

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie aktualizujące w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase (1.12.2016). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Zastosowano odpowiednie filtry wyszukujące publikacje od daty ostatniego wyszukiwania w opracowaniu Agencji AOTM-BP-434-9-2014, tj. od 1.12.2014 r. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

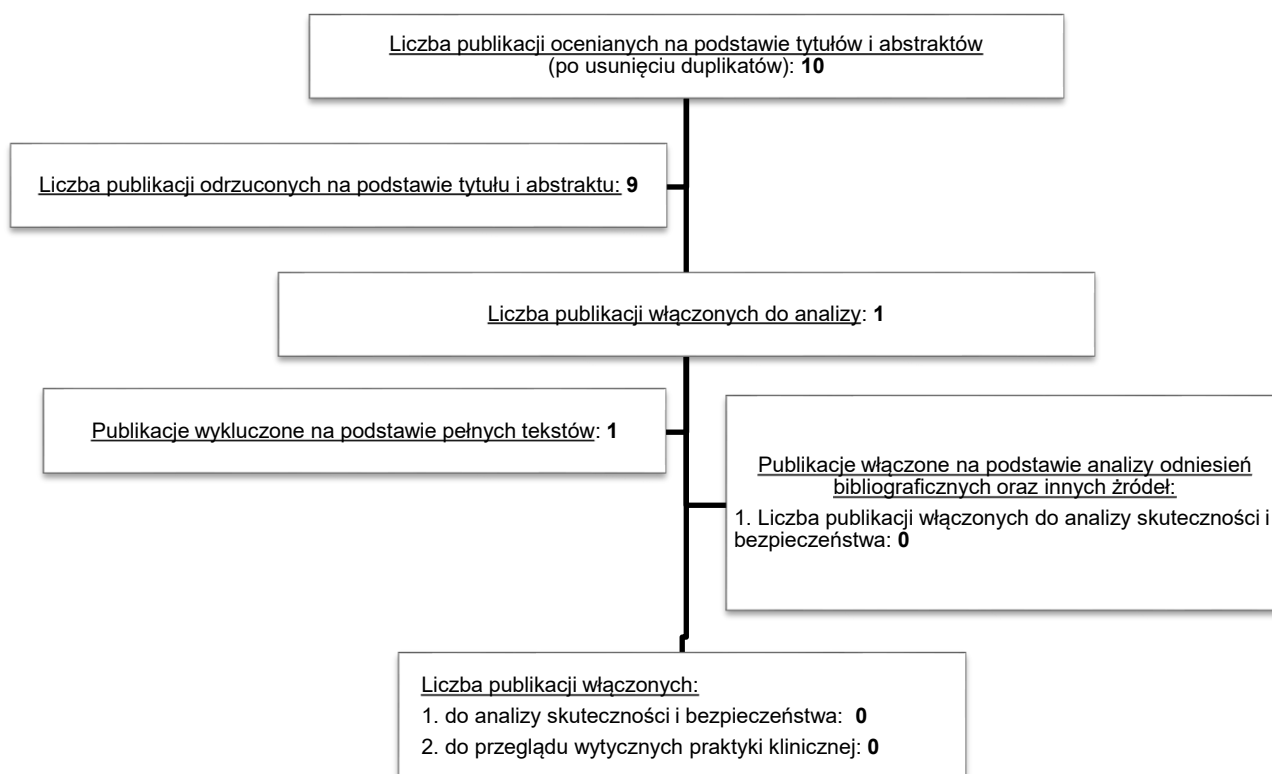
Tabela 46. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL	-
<u>Interwencje:</u> dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum	Dawkowanie: dawki lecznicze. Podanie: roztwory do wstrzykiwań. Udział pacjentów otrzymujących leczenie: ≥51% pacjentów

Opis	Komentarz
	w kohorcie.
<u>Komparator:</u> dowolny refundowany komparator	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe. Do analizy włączano wyłącznie publikacje w języku angielskim i polskim.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 4. Diagram PRISMA – krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) – w przypadkach innych niż określone w ChPL



W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTM-BP-434-9-2014 nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria wyszukiwania.

3.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

3.5.1. Dalteparinum natrium (ChPL Fragmin 2016)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt FRAGMIN należy stosować ostrożnie u pacjentów z: małopłytkowością, zaburzeniami czynności płytek, ciężką niewydolnością wątroby lub nerek, nieleczonym lub niereagującym na leczenie nadciśnieniem tętniczym lub retinopatią nadciśnieniową, lub cukrzycową. Duże dawki dalteparyny sodowej, takie jak dawki konieczne w przypadku leczenia zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej lub niestabilnej choroby wieńcowej należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy niedawno przebyli zabieg chirurgiczny lub inne choroby mogące zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku.

W przypadku znieczulenia rdzeniowego (zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego) lub nakłucia lędźwiowego pacjenci otrzymujący takie leki przeciwzakrzepowe, jak heparyny drobnocząsteczkowe lub heparynoidy, w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, są zagrożeni powstaniem krwiaka nadoponowego lub podpajęczynówkowego, który może spowodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Ryzyko takich powikłań zwiększa się w przypadku wprowadzania na stałe cewnika do przestrzeni zewnątrzoponowej w celu podawania leków znieczulających, oraz w razie równoczesnego stosowania leków wpływających na hemostazę, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki hamujące czynność płytek i inne leki przeciwzakrzepowe. Wydaje się, że traumatyzujące lub powtarzane nakłucie zewnątrzoponowe, lub lędźwiowe również zwiększa to ryzyko. Pacjentów takich należy obserwować, często sprawdzając ich stan biorąc pod uwagę objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zmianach neurologicznych. Wprowadzanie lub usuwanie cewnika do przestrzeni zewnątrzoponowej lub do rdzenia kręgowego należy wykonać po 10–12 godzinach od podania dawki dalteparyny w ramach profilaktyki zakrzepicy. W przypadku pacjentów otrzymujących większe dawki terapeutyczne dalteparyny (np. 100–120 j.m./kg mc. co 12 godzin lub 200 j.m./kg mc. raz na dobę) odstęp czasu powinien wynosić co najmniej 24 godziny.

Jeśli lekarz, zgodnie z oceną kliniczną, zadecyduje o podaniu leków przeciwzakrzepowych w związku ze znieczuleniem zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym, należy zachować najwyższą czujność i często monitorować stan pacjenta pod kątem wystąpienia przedmiotowych, lub podmiotowych objawów niewydolności neurologicznej, takich jak ból pleców, deficyty czuciowe lub motoryczne (niedoczulica lub osłabienie kończyn dolnych), oraz nieprawidłowej funkcji jelit lub pęcherza moczowego. Pielęgniarki powinny zostać przeszkolone w zakresie wykrywania tego typu objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinstruować pacjentów, aby niezwłocznie informowali pielęgniarkę lub lekarza w przypadku wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów.

W przypadku podejrzenia przedmiotowych lub podmiotowych objawów krwiaka nadoponowego lub podpajęczynówkowego, pilna diagnostyka oraz leczenie mogą wymagać przeprowadzenia odbarczenia rdzenia kręgowego.

Nie przeprowadzono odpowiednich badań w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego FRAGMIN w zapobieganiu zakrzepicy na zastawkach u pacjentów z protezami zastawek serca. Dawki profilaktyczne produktu leczniczego FRAGMIN nie są wystarczające, aby zapobiec zakrzepicy na zastawkach u pacjentów z protezami zastawek serca. Z tego względu, stosowanie produktu leczniczego Fragmin w tym celu nie jest zalecane.

W długoterminowym leczeniu niestabilnej choroby wieńcowej, np. przed rewaskularyzacją, należy rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku zaburzonej czynności nerek (kreatynina osoczowa > 150 µmol/l).

Zaleca się oznaczenie liczby płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem FRAGMIN oraz regularne monitorowanie tego parametru w trakcie leczenia.

Szczególna ostrożność konieczna jest w przypadkach szybko postępującej lub ciężkiej (mniej niż 100 000/µl lub mm³) małopłytkowości w trakcie stosowania produktu. W każdym przypadku zaleca się przeprowadzenie badania in vitro przeciwciał przeciwplatek w obecności heparyny niefrakcjonowanej lub heparyn drobnocząsteczkowych. Gdyby wynik tego badania był dodatni lub niejednoznaczny, bądź też w przypadku niewykonania takiego badania, należy przerwać leczenie produktem FRAGMIN (patrz punkt 4.3).

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu FRAGMIN u pacjentów z zatorowością płucną, którzy mają również zaburzenia krążenia, obniżone ciśnienie tętnicze lub są we wstrząsie.

Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego dalteparyny sodowej nie jest konieczne, jednak należy je rozważyć u szczególnych pacjentów, na przykład u pacjentów pediatrycznych, osób z niewydolnością nerek lub pacjentów z dużą niedowagą lub otyłością, kobiet ciężarnych, lub u osób narażonych na zwiększone ryzyko krwawienia lub nawrotu zakrzepicy.

Heparyna może zmniejszać wydzielanie aldosteronu, prowadząc do hiperkaliemii, szczególnie u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, wcześniejszą kwasicią metaboliczną, zwiększonym stężeniem potasu w osoczu lub przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Wydaje się, że ryzyko hiperkaliemii wzrasta wraz z czasem leczenia, ale zazwyczaj jest odwracalne. Stężenie potasu w osoczu należy oznaczać przed rozpoczęciem stosowania heparyny i następnie regularnie monitorować u pacjentów z grupy ryzyka, szczególnie jeśli leczenie trwa dłużej niż 7 dni.

Za metodę z wyboru pomiaru aktywności anty-Xa uważa się oznaczenia laboratoryjne z użyciem substratu chromogenego. Nie należy stosować czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) ani czasu trombinowego, ze względu na to, że badania te są względnie niewrażliwe na aktywność dalteparyny sodowej. Zwiększenie dawki produktu FRAGMIN w celu wydłużenia APTT może doprowadzić do krwawienia (patrz punkt 4.9).

U pacjentów długotrwale dializowanych otrzymujących produkt FRAGMIN potrzebne jest jedynie kilkukrotne dostosowanie dawki produktu po pomiarze anty-Xa. U pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy z nagłych wskazań, zakres stosowanych dawek jest mniejszy i konieczne jest częste monitorowanie aktywności anty-Xa.

Nie można wyrazić aktywności biologicznej różnych heparyn drobnocząsteczkowych, heparyny niefrakcjonowanej lub syntetycznych polisacharydów w teście, który pozwala na proste porównanie dawek różnych produktów. W związku z tym ważne jest, żeby zapoznać się z instrukcją stosowania poszczególnych produktów.

Produktu FRAGMIN nie należy podawać domięśniowo. Z powodu ryzyka wystąpienia krwiaka należy unikać domięśniowego podawania innych produktów leczniczych, gdy dawka dobową dalteparyny przekracza 5000 j.m.

Jeśli u pacjenta z niestabilną chorobą wieńcową tj. z niestabilną dławicą lub zawałem serca bez załamka Q, wystąpi pełnościenny zawał serca, wskazane może być leczenie trombolityczne. Równoczesne stosowanie produktu FRAGMIN i leku trombolitycznego zwiększa ryzyko krwawień, jednak nie oznacza to, że należy zaprzestać stosowania dalteparyny.

Dzieci i młodzież. Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dalteparyny u dzieci. W przypadku stosowania dalteparyny u tych pacjentów należy kontrolować stężenie czynnika anty-Xa.

Pacjenci w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku (szczególnie w wieku osiemdziesięciu lat i starszych) może wystąpić zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych po zastosowaniu produktu w dawkach terapeutycznych. Zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wystąpienie działań niepożądanych zaobserwowano u około 3% pacjentów leczonych profilaktycznie.

Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych uporządkowano według klasyfikacji układów narządowych i według częstości występowania: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Tabela 47. Działania niepożądane wywołane stosowaniem dalteparium natricum (ChPL Fragmin 2016)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Łagodna trombocytopenia (typu I) zwykle odwracalna podczas leczenia
	Nieznana*	Immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną (typu II, z towarzyszącymi powikłaniami zakrzepowymi lub bez)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
	Nieznana*	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana*	Odnotowano krwawienia wewnątrzczaszkowe; niektóre prowadziły do zgonu
Zaburzenia naczyniowe	Często	Krwotok
Zaburzenia żołądka i jelit i jelit	Nieznana*	Odnotowano krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej; niektóre

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
		prowadziły do zgonu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Przejściowe zwiększenie aktywności transaminaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Martwica skóry, przemijające łysienie
	Nieznana*	Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Podskórny krwiak w miejscu podania Ból w miejscu podania
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Nieznana*	Krwiak podpajęczynówkowy lub nadoponowy

*(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Ryzyko krwawienia zależy od dawki. Większość krwawień jest łagodna. Zgłaszano ciężkie krwawienia, w kilku przypadkach prowadzące do zgonu.

Produkty heparyny mogą powodować hipoadosteronizm, co może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w osoczu. Rzadko, szczególnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą, może wystąpić klinicznie znacząca hiperkaliemia.

Długotrwałe stosowanie heparyny wiąże się z ryzykiem osteoporozy. Ryzyka osteoporozy nie można wykluczyć, mimo że nie obserwowano go przy stosowaniu dalteparyny.

Dzieci i młodzież: Szacuje się, iż częstość, rodzaj oraz stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u dorosłych. Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania dalteparyny.

3.5.1. Enoxaparinum natrium (ChPL Clexane 2015)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Ogólne

Nie należy stosować heparyn drobnocząsteczkowych zamiennie, ponieważ różnią się one między sobą procesem wytwarzania, masą cząsteczkową, swoistą aktywnością anty-Xa, jednostkami oraz dawkowaniem. To z kolei powoduje różnice w farmakokinetyce i związane jest z aktywnością biologiczną (np. aktywność przeciwtrombinowa oraz interakcje z płytkami krwi). Wymaga to specjalnej uwagi i zgodności ze wskazaniami dla każdego innego produktu leczniczego.

- Zwiększone ryzyko krwotoku

Tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwzakrzepowych krwawienie może wystąpić w dowolnym miejscu (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia krwawienia należy określić miejsce krwotoku i wdrożyć odpowiednie leczenie. Enoksaparynę, tak jak w przypadku innej terapii przeciwzakrzepowej należy stosować z dużą ostrożnością w sytuacjach zwiększonego ryzyka krwawienia, takich jak: - zaburzenia hemostazy, - choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, - niedawno przebyty udar niedokrwienny, - niewyrównane ciężkie nadciśnienie tętnicze, - retinopatia cukrzycowa, - niedawno przebyte zabiegi neurochirurgiczne lub oftalmologiczne, - jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę (patrz punkt 4.5).

- Trombocytopenia spowodowana stosowaniem heparyny

U pacjentów z trombocytopenią spowodowaną stosowaniem heparyny, z zakrzepicą lub bez zakrzepicy, enoksaparynę należy stosować szczególnie ostrożnie. Ryzyko występowania trombocytopenii spowodowanej stosowaniem heparyn może utrzymywać się przez kilka lat. W przypadku gdy podejrzewa się występowanie trombocytopenii spowodowanej stosowaniem heparyny testy agregacji płytek krwi wykonywane in vitro mają ograniczoną wartość diagnostyczną. Decyzja o stosowaniu enoksaparyny w tych przypadkach może zostać podjęta jedynie po konsultacji z ekspertem w tej dziedzinie.

- Monitorowanie liczby płytek krwi

Istnieje ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej przez heparynę z udziałem przeciwciał podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych. Trombocytopenia zazwyczaj występuje między 5. i 21. dniem od rozpoczęcia leczenia enoksaparyną. Dlatego należy rozważyć regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przed i podczas stosowania enoksaparyny. Po zaobserwowaniu istotnego zmniejszenia ilości płytek krwi (od 30% do 50% początkowej wartości), enoksaparynę należy natychmiast odstawić i zastosować inne leczenie.

- Hiperkaliemia

Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy, co prowadzi do hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, wcześniej obecną kwasicią metaboliczną, ze zwiększonym stężeniem potasu w osoczu krwi lub przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Ryzyko hiperkaliemii wydaje się większe podczas długotrwałego leczenia, ale hiperkaliemia jest zwykle przemijająca. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem, należy wykonać badania stężenia potasu w osoczu krwi przed rozpoczęciem leczenia heparyną a następnie kontrolować je regularnie, szczególnie w przypadku, gdy leczenie trwa dłużej niż 7 dni.

- Znieczulenie podpajęczynówkowe i (lub) znieczulenie zewnątrzoponowe

Jednoczesne podanie enoksaparyny i wykonanie znieczulenia podpajęczynówkowego i (lub) zewnątrzoponowego, może spowodować powstanie krwaka śródrdzeniowego. Może to prowadzić do długotrwałych lub trwałych porażań. Takie powikłania występują rzadko podczas stosowania enoksaparyny w dawkach 40 mg na dobę lub mniejszych. Ryzyko krwaka śródrdzeniowego zwiększa się w przypadku podawania większych dawek enoksaparyny, używania po operacji stałych cewników zewnątrzoponowych lub jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych wpływających na hemostazę, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (patrz punkt 4.5). Ryzyko krwaka śródrdzeniowego wydaje się także większe w przypadku pourazowych uszkodzeń lub wielokrotnych nakłuć osi mózgowo-rdzeniowej lub u pacjentów po operacjach rdzenia lub z deformacjami rdzenia w wywiadzie.

W celu ograniczenia ryzyka krwawienia do kanału kręgowego związanego z jednoczesnym stosowaniem enoksaparyny i znieczulenia lub leczenia przeciwbólowego z wykorzystaniem podpajęczynówkowej lub zewnątrzoponowej drogi podawania produktów leczniczych, należy uwzględnić właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby wprowadzanie lub usuwanie cewnika przeprowadzać w czasie, gdy działanie przeciwzakrzepowe enoksaparyny jest słabe. Jednak dokładny czas potrzebny do osiągnięcia wystarczająco słabego działania przeciwzakrzepowego u każdego pacjenta nie jest znany.

Wprowadzenie lub usunięcie cewnika należy wykonać przynajmniej po 12 godzinach od podania małych dawek enoksaparyny (20 mg raz na dobę, 30 mg raz lub dwa razy na dobę lub 40 mg raz na dobę) i przynajmniej po 24 godzinach od podania dużych dawek enoksaparyny (0,75 mg/kg mc. dwa razy na dobę, 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub 1,5 mg/kg mc. raz na dobę). Aktywność anty-Xa jest nadal wykrywalna w tych punktach czasowych. Opóźnienie we wprowadzeniu lub usunięciu cewnika nie zapewnia, że krwaki śródrdzeniowy nie wystąpi. Pacjenci otrzymujący dawkę 0,75 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub dawkę 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę nie powinni otrzymywać drugiej dawki enoksaparyny w schemacie dwa razy na dobę. Pozwala to na większe opóźnienie umieszczenia lub usunięcia cewnika. Chociaż nie można zastosować szczególnych zaleceń dotyczących czasu podania kolejnej dawki enoksaparyny po usunięciu cewnika, można rozważyć opóźnienie podania tej dawki o przynajmniej 4 godziny, biorąc pod uwagę ocenę korzyści w stosunku do ryzyka zarówno zakrzepicy jak i ryzyka krwawienia. Należy uwzględnić zarówno rodzaj wykonywanej procedury jak i czynniki ryzyka, które dotyczą pacjenta. U pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min., należy uwzględnić inne czynniki, ponieważ eliminacja enoksaparyny jest wydłużona. U tych pacjentów należy rozważyć podwojenie czasu do usunięcia cewnika, po przynajmniej 24 godzinach w przypadku mniejszej dawki enoksaparyny (30 mg raz na dobę) oraz po przynajmniej 48 godzinach w przypadku większej dawki (1 mg/kg mc. na dobę).

W przypadku, gdy lekarz podejmie decyzję o podawaniu leków przeciwzakrzepowych w czasie stosowania znieczulenia podpajęczynówkowego i (lub) zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego, konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności i regularne monitorowanie pacjenta w celu wykrycia ewentualnych podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych, takich jak: ból środkowej części pleców, niedobory czuciowe i ruchowe (drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych), zaburzenia czynności jelita grubego i (lub) pęcherza moczowego. Pacjentów należy pouczyć o konieczności zgłaszania lekarzowi któregokolwiek z wyżej wymienionych objawów. Jeśli na podstawie objawów podejrzewa się występowanie krwaka śródrdzeniowego, niezbędne jest wykonanie natychmiastowej diagnostyki i podjęcie leczenia, włącznie z dekompresją rdzenia kręgowego.

- Zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych

W celu zminimalizowania ryzyka krwawienia po zabiegach chirurgicznych w obrębie naczyń należy ściśle przestrzegać zalecanych odstępów pomiędzy podaniem kolejnych dawek enoksaparyny u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q oraz świeżym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczonych enoksaparyną. Ważne jest uzyskanie hemostazy w miejscu nakłucia po przezskórnej angioplastyce wieńcowej. W przypadku stosowania urządzenia do zamykania, można natychmiast usunąć koszulkę naczyniową. Jeżeli stosuje się metodę ucisku ręcznego, należy usunąć koszulkę naczyniową w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu drogą dożylną lub podskórną ostatniej dawki enoksaparyny. Jeżeli kontynuowanie leczenia enoksaparyną jest konieczne, następną planowaną dawkę należy podać nie

wcześniej niż 6 do 8 godzin po wyjęciu koszulki naczyniowej. Miejsce przeprowadzenia zabiegu należy obserwować w celu wykrycia występowania objawów krwawienia lub tworzenia się krwiaka.

- Sztuczne zastawki serca

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca. Notowano pojedyncze przypadki zakrzepicy zastawek u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca stosujących enoksaparynę w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Różne czynniki, w tym choroba i niewystarczające dane kliniczne, ograniczają ocenę takich przypadków. Niektóre z tych przypadków dotyczyły leczenia kobiet w ciąży, u których zakrzepica doprowadziła do zgonu matki i płodu. Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.6). Nie zaleca się stosowania enoksaparyny w celu zapobiegania zmianom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca.

- Krwotok u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie obserwuje się zwiększonej tendencji do krwawień w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach profilaktycznych. U pacjentów w podeszłym wieku (zwłaszcza w wieku 80 lat i starszych) ryzyko powikłań krwotocznych może być większe w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach leczniczych. Zaleca się prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

- Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zwiększenie narażenia na enoksaparynę wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia krwawień. Ze względu na znacznie zwiększone stężenie enoksaparyny w surowicy krwi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej grupie pacjentów podczas stosowania leczniczych oraz profilaktycznych dawek enoksaparyny. Chociaż nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) i łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, jednak należy prowadzić wnikliwą obserwację kliniczną tych pacjentów podczas leczenia enoksaparyną (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

- Pacjenci o małej masie ciała

Obserwowano zwiększenie stężenia enoksaparyny po zastosowaniu profilaktycznych dawek produktu leczniczego (niemodyfikowanych względem masy ciała pacjenta) u kobiet o małej masie ciała (<45 kg) i mężczyzn o małej masie ciała (<57 kg). Takie działanie może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka krwawienia. Z tego względu, niezbędne jest prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.2).

- Pacjenci otyli

Pacjenci otyli są w grupie pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dawek profilaktycznych u pacjentów otyłych (wskaźnik masy ciała – BMI>30 kg/m²) nie zostało określone i nie ma zgodności co do dostosowania dawki. Pacjenci ci powinni być wnikliwie obserwowani w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby zakrzepowo-zatorowej.

- Badania laboratoryjne

W dawkach stosowanych w przypadku profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej enoksaparyna nie wpływa znacząco na czas krwawienia oraz na ogólne parametry krzepnięcia krwi, a także nie wpływa na agregację płytek krwi lub wiązanie fibrynogenu z płytkami. W trakcie stosowania enoksaparyny w większych dawkach może wystąpić wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT). Wydłużenie czasu APTT i ACT nie jest skorelowane liniowo ze zwiększeniem aktywności przeciwzakrzepowej enoksaparyny. Dlatego pomiary czasów APTT i ACT nie stanowią odpowiedniego ani wiarygodnego sposobu monitorowania aktywności enoksaparyny. Ocena ryzyka i obserwacja kliniczna są najlepszymi wskaźnikami ryzyka potencjalnego krwawienia. Zwykle nie jest konieczne rutynowe kontrolowanie aktywności anty-Xa.

Jednakże, należy rozważyć monitorowanie aktywności anty-Xa u pacjentów leczonych heparyną drobnocząsteczkową, u których występuje zwiększone ryzyko krwawienia (np. pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, osoby w podeszłym wieku lub o ekstremalnej masie ciała) lub czynne krwawienia.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Enoksaparyna była oceniana u ponad 15 000 pacjentów, którzy otrzymywali enoksaparynę w badaniach klinicznych. Badania obejmowały: 1776 pacjentów z ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, otrzymujących enoksaparynę w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po zabiegach operacyjnych ortopedycznych lub w obrębie jamy brzusznej, 1169 pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, otrzymujących enoksaparynę w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, 559 pacjentów otrzymujących enoksaparynę w leczeniu zakrzepicy żył głębokich powiklanej bądź niepowiklanej zatorowością płucną, 1578 pacjentów otrzymujących enoksaparynę w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q i 10176 pacjentów otrzymujących enoksaparynę w leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. W trakcie tych badań, schemat dawkowania enoksaparyny różnił się w zależności od wskazania. W zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym chirurgicznym lub u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń enoksaparynę stosowano w dawce 40 mg podskórnie raz na dobę. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT), powiklanej bądź niepowiklanej zatorowością płucną (ang. pulmonary embolism, PE), pacjenci otrzymywali enoksaparynę w dawce 1 mg/kg mc. podskórnie co 12 godzin lub 1,5 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q stosowano dawki 1 mg/kg mc. podskórnie co 12 godzin, a w badaniu klinicznym dotyczącym leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem ST schemat podawania enoksaparyny wynosił 30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie 1 mg/kg mc. podskórnie co 12 godzin.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w tych badaniach klinicznych i zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są definiowane, jako częstość występowania „nieznana”.

Krwotoki. W badaniach klinicznych, krwotoki były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi. Obejmowały one duże krwotoki, zaobserwowane u najwyżej 4,2% pacjentów (pacjenci po zabiegach chirurgicznych³). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwotok może wystąpić, jeśli obecne są następujące czynniki ryzyka: zmiany organiczne powodujące krwawienie, procedury inwazyjne lub jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zaburzających hemostazę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych unieruchomionych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powiklanej bądź niepowiklanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często: krwotok* Rzadko: krwotok zaotrzewnowy	Często: krwotok*	Bardzo często: krwotok* Niezbyt często: krwotok wewnętrzny, krwotok zaotrzewnowy	Często: krwotok* Rzadko: krwotok zaotrzewnowy	Często: krwotok* Niezbyt często: krwotok wewnętrzny, krwotok zaotrzewnowy

*taki jak: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwiomocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego.

Trombocytopenia i trombocytoza

³ U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, powikłania w postaci krwotoku były uważane za poważne, jeżeli: (1) krwotok powodował istotne zdarzenie kliniczne lub (2) towarzyszyło mu obniżenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl lub transfuzja 2 lub więcej jednostek produktów krwiopochodnych. Krwotoki zaotrzewnowe i wewnętrzne zawsze były uważane za poważne

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych unieruchomionych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często: trombocytoza* Często: trombocytopenia	Niezbyt często: trombocytopenia	Bardzo często: trombocytoza* Często: trombocytopenia	Niezbyt często: trombocytopenia	Często: trombocytoza*, trombocytopenia Bardzo rzadko: trombocytopenia immunoalergiczna

*zwiększenie liczby płytek krwi > 400 x 10⁹/l

Inne, ważne z punktu widzenia klinicznego, działania niepożądane

Działania te są przedstawione poniżej, niezależnie od wskazań, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, częstością występowania i zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Wszystkie wskazania
Zaburzenia układu immunologicznego	Często: reakcje alergiczne Rzadko: reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne (patrz również Doświadczenie zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz**)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: pokrzywka, świąd, rumień Niezbyt często: pęcherzowe zapalenie skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia* Niezbyt często: miejscowe podrażnienie; martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Rzadko: hiperkalemia

*takie jak: obrzęk, krwotok, nadwrażliwość, zapalenie, stwardnienie, ból lub reakcja (bliżej nieokreślona) w miejscu wstrzyknięcia

**aktywność aminotransferaz >3 krotnie ponad górną granicę normy

3.5.2. Nadroparinum natricum (ChPL Fraxiparine 2014)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Fraxiparine nie należy podawać domięśniowo.

Małopłytkowość wywołana przez heparynę. Ze względu na możliwość wystąpienia małopłytkowości wywołanej przez heparynę, w trakcie leczenia nadroparyną należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi.

Rzadko obserwowano przypadki małopłytkowości wywołanej przez heparynę, sporadycznie o ciężkim przebiegu. Mogą one być związane (lub nie) z zakrzepicą tętniczą lub żylną. Należy rozważyć takie rozpoznanie w następujących przypadkach:

- małopłytkowość
- jakiegokolwiek znaczące zmniejszenie liczby płytek krwi: 30-50 % wartości początkowej
- narastanie zakrzepicy mimo podawania leku
- rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
- wystąpienie zakrzepicy w przebiegu leczenia.

W takich przypadkach konieczne jest przerwanie leczenia nadroparyną.

Zaburzenia te mają prawdopodobnie charakter immunologiczny. W przypadku pierwszego leczenia heparyną donoszono o ich występowaniu głównie między 5. a 21. dniem terapii, ale mogą wystąpić znacznie wcześniej u pacjentów z małopłytkowością wywołaną przez heparynę w wywiadzie.

W przypadku występowania w wywiadzie małopłytkowości wywołanej przez heparynę (standardową lub drobnocząsteczkową), należy rozważyć, czy stosować leczenie nadroparyną. W takim przypadku należy

starannie monitorować stan pacjenta i oznaczać liczbę płytek krwi co najmniej raz na dobę. Jeśli wystąpi małopłytkowość, należy natychmiast przerwać leczenie.

W przypadku wystąpienia małopłytkowości w trakcie leczenia heparyną (standardową lub drobnocząsteczkową), należy rozważyć jej zastąpienie lekiem przeciwzakrzepowym z innej grupy, jeżeli jest to możliwe. W przypadku braku możliwości zastosowania takiego leku i bezwzględnej konieczności stosowania heparyny należy rozważyć podanie innej heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). W takim przypadku należy starannie monitorować stan pacjenta, oznaczać liczbę płytek krwi co najmniej raz na dobę i prowadzić leczenie możliwie jak najkrócej, ponieważ opisywano przypadki utrzymywania się małopłytkowości jeszcze po zmianie leczenia (patrz punkt 4.3).

W przypadku diagnozowania małopłytkowości wywołanej przez heparynę testy agregacji płytek krwi in vitro mają ograniczoną wartość.

Zalecane środki ostrożności. Tak, jak w przypadku pozostałych heparyn drobnocząsteczkowych, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu, które może być związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, w przypadku:

- niewydolności wątroby
- ciężkiego nadciśnienia tętniczego
- występowania choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub innych zmian organicznych zagrażających krwawieniem w wywiadzie
- zaburzeń naczyniowych naczyńówki i siatkówki oka
- okresu pooperacyjnego po zabiegach chirurgicznych w obrębie mózgu, rdzenia kręgowego i oczu

Zaburzenia czynności nerek. Nadroparyna jest wydalana głównie przez nerki, co powoduje zwiększenie ekspozycji na lek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ istnieje u nich zwiększone ryzyko krwawienia. Decyzję o zasadności zmniejszenia dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 50 ml/min lekarz powinien podjąć na podstawie indywidualnej oceny ryzyka krwawienia i ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych u danego pacjenta (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się ocenę czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.3).

Hiperkaliemia. Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu przez nadnercza, co może prowadzić do wystąpienia hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów ze zwiększonym stężeniem potasu we krwi oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zwiększonego stężenia potasu, takich jak pacjenci z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, występującą wcześniej kwasica metaboliczną lub otrzymujących leki, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi (np. inhibitory konwertazy angiotensyny, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)).

Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia; hiperkaliemia jest zwykle przemijająca.

Należy monitorować stężenie potasu w osoczu krwi u pacjentów z grupy ryzyka.

Znieczulenie zewnątrzoponowe, rdzeniowe / nakłucie lędźwiowe i jednocześnie stosowane leki.

U pacjentów poddawanych znieczuleniu zewnątrzoponowemu, rdzeniowemu (podpajeczynówkowemu), podawanie heparyny rzadko może być związane z występowaniem krwinków nadtworówkowych lub rdzeniowych, które ostatecznie mogłyby prowadzić do przedłużającego się lub trwałego porażenia. Ryzyko zwiększa się w przypadku zastosowania podczas znieczulenia cewnika zewnątrzoponowego lub podtworówkowego, jednoczesnego podawania leków mających wpływ na krzepnięcie, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki zapobiegające agregacji płytek krwi lub leki przeciwzakrzepowe, albo w przypadku nakłucia lędźwiowego powodującego uraz lub wykonywanego wielokrotnie.

O jednoczesnym zastosowaniu znieczulenia rdzeniowego lub zewnątrzoponowego i leczenia przeciwzakrzepowego należy zdecydować po dokładnej indywidualnej ocenie korzyści i potencjalnego ryzyka w następujących sytuacjach:

- U pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe należy starannie ocenić korzyści płynące ze znieczulenia rdzeniowego lub zewnątrzoponowego w stosunku do ryzyka,

- U pacjentów u których zaplanowano zabieg ze znieczuleniem rdzeniowym lub zewnątrzoponowym należy starannie ocenić korzyści płynące z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka.

W przypadku wykonywania nakłucia lędźwiowego, znieczulenia rdzeniowego lub zewnątrzoponowego należy zachować co najmniej 12 godzinny odstęp czasu pomiędzy podaniem nadroparyny w dawce profilaktycznej lub 24 godzinny odstęp czasu pomiędzy podaniem nadroparyny w dawce leczniczej, a wprowadzeniem lub usunięciem cewnika lub igły, biorąc pod uwagę charakterystykę produktu i profil pacjenta. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek można rozważyć zastosowanie większych odstępów czasu. Nie należy podawać kolejnej dawki przed upływem co najmniej 4 godzin od usunięcia cewnika. Ponowne zastosowanie nadroparyny należy opóźnić do zakończenia zabiegu chirurgicznego.

W celu wykrycia jakichkolwiek objawów uszkodzenia neurologicznego, takich jak bóle okolicy lędźwiowej, ubytki czuciowe i ruchowe (drętwienie i osłabienie kończyn dolnych) oraz zaburzenia czynności jelit lub pęcherza należy zwiększyć nadzór nad pacjentem. W razie wystąpienia takich objawów konieczne jest pilne rozpoczęcie leczenia. Personel pielęgniarski powinien być przeszkolony w wykrywaniu takich objawów. Jednocześnie należy pouczyć pacjentów, aby niezwłocznie informowali lekarza lub personel pielęgniarski, w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów.

Jeżeli podejrzewa się wystąpienie jakiegokolwiek objawu sugerującego powstanie krwiaka rdzeniowego lub nadtworówkowego, należy w trybie pilnym wykonać badania diagnostyczne i zastosować odpowiednie leczenie, łącznie z odbarczeniem rdzenia.

W przypadku wystąpienia znaczącego lub widocznego krwawienia podczas wprowadzania cewnika, o rozpoczęciu / kontynuowaniu leczeniu heparyną, należy zdecydować po dokładnej indywidualnej ocenie korzyści i potencjalnego ryzyka.

Salicylany, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki przeciwplatekcyjne. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego, innych salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych i leków przeciwplatekcyjnych w profilaktyce lub leczeniu zaburzeń zakrzepowozatorowych i zapobieganiu wykrzepiania podczas hemodializy nie jest zalecane, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko krwawień. W przypadku gdy nie można tego uniknąć, należy zastosować ścisły nadzór kliniczny i laboratoryjny. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej i zawału serca bez załamka Q, nadroparyna była stosowana jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dawce do 325 mg na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Martwica skóry. Przypadki martwicy skóry zgłaszano bardzo rzadko. Poprzedzona jest przez plamicę lub naciekowe albo bolesne wykwity rumieniowe, z lub bez objawów ogólnych. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić produkt leczniczy.

Alergia na lateks. Osłonka na igłę ampułko-strzykawki może zawierać gumę z naturalnego suchego kauczuku (lateksu), która może wywoływać reakcje alergiczne u osób uczulonych na lateks.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10,000$) i według klasyfikacji narządów i układów.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Krwawienia o różnej lokalizacji (w tym przypadki krwiaków rdzeniowych), częstsze u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Rzadko:	Małopłytkowość (w tym wywołana przez heparynę) (patrz punkt 4.4), trombocytoza.
Bardzo rzadko:	Eozynofilia, przemijająca po przerwaniu leczenia.
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko:	Reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje skórne), reakcja rzekomoanafilaktyczna.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko:	Przemijająca hiperkaliemia związana z indukowanym heparyną hamowaniem wydzielania aldosteronu, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi, zwykle przemijające.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko:	Priapizm.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Rzadko:	Wysypka, pokrzywka, rumień, świąd.
Bardzo rzadko:	Martwica skóry, zwykle pojawiająca się w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Małe krwiaki w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego.
W niektórych przypadkach mogą pojawić się twarde grudki, które nie świadczą o krystalizacji heparyny i powinny zniknąć po kilku dniach.	
Często:	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia.
Rzadko:	Zwapnienie w miejscu wstrzyknięcia
Zwapnienie występuje częściej u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, np. w niektórych przypadkach przewlekłej niewydolności nerek.	

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum⁴, z wyszczególnieniem wskazań pozarejestracyjnych.

Produkty zawierający substancje czynne dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum są obecnie wydawane pacjentom za odpłatnością ryczałtową w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy limitowej 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.

⁴ [Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r.](#) (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133)

Tabela 48. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną dalteparinum natricum na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r.

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
Dalteparinum natricum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml,5909990776412	22.0. Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	44,38	46,60	54,27	40,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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 wszczepieniu 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 pow. kł., w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmierne podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo - zatorowej	ryczałt	17,30
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml,5909990776511		92,01	96,61	108,00	80,33				30,87
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml, 10 amp.-strz.po 0,3 ml,5909990949410		137,89	144,78	158,45	120,5				41,15
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml, 5 amp.-strz.po 0,5 ml,5909990949519		113,38	119,05	131,86	100,41				34,65
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml, 5 amp.-strz.po 0,6 ml,5909990949618		137,89	144,78	158,45	120,50				41,15
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml,5909990949717		156,11	163,92	178,62	144,59				37,87

Dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych
BOR.434.31.2016

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS (zł)
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml,5 amp.-strz.po 0,4 ml,5909990958818		82,95	87,10	98,49	80,33		u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL		21,36

SC – substancja czynna; ZO – zawartość opakowania; UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; CD – Cena detaliczna; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDS – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 49. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną enoxaparinum natricum na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r.

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
Enoxaparinum natricum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml, 5909990048328	22.0. Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	47,97	50,37	58,04	40,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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 wszczepieniu 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 pow. kł., 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; terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	21,07
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990048427		96,41	101,23	112,62	80,33				35,49
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990774821		135,53	142,31	155,98	120,5				38,68
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990774920		265,39	278,66	295,47	200,83				99,97
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5909990775026		175,12	183,88	199,27	160,66				42,88
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5909990891429		292,08	306,68	324,35	240,99				89,76
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990891528		345,84	363,13	382,09	301,24				88,85

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml, 5906395161010		32,83	34,47	42,14	40,17				5,17
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 10 amp.-strz.po 0,4 ml, 5906395161034		65,66	68,94	80,33	80,33				3,20
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml, 10 amp.-strz.po 0,6 ml, 5906395161058		98,50	103,43	117,10	117,10				3,20
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5906395161072		131,33	137,90	153,3	153,30				4,27
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5906395161096		164,16	172,37	189,18	189,18				5,33

SC – substancja czynna; ZO – zawartość opakowania; UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; CD – Cena detaliczna; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 50. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną nadroparinum calcicum na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r.

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml,10 amp.-strz.po 0,3 ml,5909990075621	22.0. Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	47,97	50,37	58,04	40,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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; terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL;	ryczalt	21,07
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml,10 amp.-strz.po 0,6 ml,5909990075720		103,47	108,64	120,03	80,33				42,90
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml,10 amp.-strz.po 1 ml,5909990075829		160,54	168,57	182,81	133,88				52,49
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml,10 amp.-strz.po 0,4 ml,5909990716821		64,39	67,61	76,71	53,55				26,36
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml,10 amp.-strz.po 0,8 ml,5909990716920		128,00	134,40	147,50	107,11				43,59
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml,10 amp.-strz.po 0,6 ml,5909990836932		183,88	193,07	208,46	160,66				52,07
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml,10 amp.-strz.po 0,8 ml,5909990837038		263,00	276,15	293,25	214,21				84,73

Dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych
BOR.434.31.2016

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.po 1 ml,5909990837137		307,17	322,53	340,77	267,77		krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL		80,11

SC – substancja czynna; ZO – zawartość opakowania; UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; CD – Cena detaliczna; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu AOTM-BP-434-9-2014.

W poniższej tabeli zestawiono wydatki płatnika publicznego ponoszone w latach 2014-2016 na leki zawierające oceniane substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum oraz nadroparinum calcicum, we wszystkich refundowanych wskazaniach.

W 2015 r. koszt refundacji dalteparinum natriicum wynosił ok. 29,7 mln zł (ok. 103,3 tys. pacjentów), enoxaparinum natriicum – ok. 265,9 mln zł (ok. 738,9 tys. pacjentów), a nadroparinum calcicum – ok. 54,4 mln zł (ok. 227,7 tys. pacjentów). Łączne koszty refundacji poniesione w 2015 r. przez płatnika publicznego na ww. substancje czynne u ok. 1,1 mln pacjentów wyniosły ok. 350,0 mln zł.

Tabela 51. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych lekami zawierającym oceniane substancje czynne w latach 2014–2016*, wraz z kwotą refundacji ww. leków we wszystkich refundowanych wskazaniach.

Substancja czynna	Rok					
	2014		2015		2016	
	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)
Dalteparinum natriicum	130 924	36 987 671,76	103 327	29 732 815,90	68 134	19 700 248,63
Enoxaparinum natriicum	753 164	259 675 994,77	738 890	265 868 225,68	576 222	205 356 246,59
Nadroparinum calcicum	251 464	49 104 718,00	227 750	54 406 210,27	247 304	49 979 719,33
Suma końcowa	1 135 552	345 768 384,53	1 119 967	350 007 251,85	891 660	275 036 214,55

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące I – VIII

W piśmie NFZ (znak: DGL.036.99.2016 2016.12662.MB z 16.12.2016 r.) przekazującym dane odnoszące się do ocenianej technologii medycznej zawarto następujące uwagi:

- Ujęcie powyższych danych w podziale na rozpoznania jest niemożliwe, ponieważ zakres danych, gromadzonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w aspekcie realizacji recept lekarskich wynika z rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich (Dz.U 2016.62 j.t.)
- Dane, które zawiera recepta lekarska nie zawierają informacji o kodzie rozpoznania, w jakim lek został zaordynowany. Natomiast przeszukanie całej bazy danych świadczeń przy tak dużej ilości rekordów (wielkość populacji) jest niemożliwa z uwagi na wydajność techniczną serwerów oraz ograniczenia softwaru. Ponadto należy zwrócić uwagę, że obok lekarzy ubezpieczenia zdrowotnego istnieje też grupa lekarzy prowadzących prywatną praktykę lekarską posiadających uprawnienia do wystawiania recept refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W obszarze refundacji dla tej grupy pacjentów leczących się prywatnie, ale z uprawnieniami do recept refundowanych Narodowy Fundusz Zdrowia, w ogóle nie posiada informacji o kodzie rozpoznania, które było przyczyną wizyty lekarskiej oraz podstawą do wystawiania recepty refundowanej.

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem: skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum, w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

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

Dodatkowe informacje:

1. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu nr: AOTM-BP-434-9-2014. „Fragmin (Dalteparinum natriicum), Clexane, Clexane forte (Enoxaparinum natriicum), Fraxiparine, Fraxodi (Nadroparinum calcicum), we wskazaniach: Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej); Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze). Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego”, Warszawa, 8 stycznia 2015 r.

Problem zdrowotny

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

Terapia pomostowa, tj. leczenie w okresie okołoperacyjnym, gdy odstawiono VKA, opiera się na włączeniu HDCz i HNF w dawce terapeutycznej lub profilaktycznej w zależności od ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) [ang. Venous Thromboembolism, VTE] manifestuje się klinicznie w postaci zatorowości płucnej (ZP) i zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) [ang. Deep Vein Thrombosis, DVT]. Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku ≥ 65 lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat, a u osób w wieku > 80 lat sięga 5/1000 rocznie. Część czynników ryzyka ma charakter przemijający (np. operacja, uraz, czasowe unieruchomienie w opatrunku gipsowym, ciąża), inne zaś są trwałe (np. wrodzone trombofilie).

Krytyczne niedokrwienie kończyny (KNK, CLI) rozpoznaje się u chorego z przewlekłym niedokrwieniem, gdy występuje ból spoczynkowy, martwica lub owrzodzenie (III/IV okres wg Fontaine'a). Zmiany w tętnicach są spowodowane miażdżycą. Upośledzenie makrokrażenia i spadek ciśnienia perfuzyjnego w kończynach są

wynikiem stopniowego postępu miażdżycy, a bardziej gwałtowne zmniejszenie ukrwienia jest spowodowane zakrzepicą na zmianach miażdżycowych.

Oceniana technologia medyczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Dalteparinum natriicum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776412
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776511
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990949410
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990949519
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990949618
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990958818
Enoxaparinum natriicum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990048328
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990048427
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990774821
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990774920
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990775026
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990891429
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990891528
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990075621
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990075720
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990075829
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990716821
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990716920
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990836932
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990837038
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990837137

Podsumowanie technologii alternatywnych

W opiniach ekspertów, od których otrzymano opinie eksperckie na potrzeby opracowania niniejszych materiałów analitycznych, do alternatywnych technologii medycznych dla substancji czynnych: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum w ocenianych wskazaniach pozarejestracyjnych, należą:

- Konsultanci Krajowi (KK) w dziedzinach: chirurgii ogólnej oraz chirurgii naczyniowej wskazali na brak alternatywnej technologii medycznej dla ocenianych substancji czynnych w przypadku następujących wskazań:
 - terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne;
 - profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży.

KK w dziedzinie chirurgii naczyniowej wskazał na możliwość stosowania heparyny niefrakcjonowanej w ww. wskazaniach pozarejestracyjnych, jednocześnie podkreślając, że jej stosowanie generuje zwiększenie kosztów wynikających z konieczności hospitalizacji pacjenta w celu podania HNF we wlewie ciągłym, wymagającym regularnej kontroli APTT. KK w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu nie wyraził swojej opinii w tym zakresie.
- W przypadku unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej), KK w dziedzinie chirurgii ogólnej wskazał na możliwość stosowania u tych pacjentów nowych doustnych antykoagulantów (NDA, DANonVKA), a KK w dziedzinie chirurgii naczyniowej wskazał na możliwość stosowania fondaparynuksu (lek dostępny, nierefundowany). KK w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu nie wyraził swojej opinii w tym zakresie.
- Dla wskazania „krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)”, KK w dziedzinie chirurgii ogólnej wskazał na brak dostępnych alternatywnych technologii medycznych. Natomiast KK w dziedzinie chirurgii naczyniowej wskazał, że

leczeniem z wyboru jest leczenie operacyjne, którego celem jest doprowadzenie krwi do niedokrwionej kończyny lub amputacja, jeśli operacja rekonstrukcyjna tętnic nie jest możliwa. Ponadto wskazał na możliwość stosowania leków przeciwplatek w profilaktyce epizodów naczyniowych i podkreślił, że stosowanie HDCz nie jest alternatywą dla leków przeciwplatek i nie zastąpi stosowania leków przeciwplatek (ASA) u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych. KK w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu nie wyraził swojej opinii w tym zakresie.

4. KK w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu wskazał, że zastosowanie ocenianych substancji czynnych powinno mieć miejsce jedynie we wskazaniach określonych w ChPL, przy czym nie przedstawił uzasadnienia takiego stanowiska.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

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

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania substancji czynnych dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium oraz nadroparinum calcicum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Odnaleziono 1 badanie RCT dla dalteparinum natrium. Nie odnaleziono badań RCT dla enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Nie odnaleziono badań o charakterze prospektywnym dla nadroparinum natrium w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

W ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 badanie RCT: BRIDGE (Douketis 2015), w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dalteparinum natrium w terapii pomostowej vs. brak terapii pomostowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków.

2. unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej)

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Do raportu AOTM-BP-434-9-2014 w tym wskazaniu włączono 1 przegląd systematyczny Testroote 2014.

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

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania substancji czynnych dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Odnaleziono 1 badanie RCT (TIPPS, Rodger 2015), w którym przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla dalteparinum natrium u kobiet w ciąży z trombofilią. Nie odnaleziono badań RCT dla enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Ponadto odnaleziono 2 badania obserwacyjne kohortowe dla dalteparinum natrium w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Nie odnaleziono żadnych badań eksperymentalnych ani obserwacyjnych dla substancji czynnych: enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono łącznie 3 badania: 1 badanie RCT – TIPPS (Rodger 2015) oraz 2 badania kohortowe (Aracic 2016, Aracic 2015). W badaniu Rodger 2015 oceniano skuteczność dalteparinum natrium, natomiast w badaniach Aracic 2016 i Aracic 2015 oceniano skuteczność głównie dla dalteparinum natrium. Chociaż nie wskazano tego bezpośrednio w publikacjach Aracic 2016 i Aracic 2015, to na podstawie liczebności populacji oraz metodyki badania można przypuszczać, że populacje w obu badaniach są tożsame.

4. krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTM-BP-434-9-2014 nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria wyszukiwania.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

Do przeglądu wytycznych klinicznych włączono łącznie 9 rekomendacji, w tym 1 rekomendację dotyczącą terapii pomostowej (Dundon 2015), 1 rekomendację dotyczącą profilaktyki ŻChZZ u pacjentów z urazami ortopedycznymi (OTA 2015), 2 rekomendacje odnoszące się do profilaktyki i leczenia ŻChZZ u kobiet ciężarnych, 1 rekomendację dotyczącą leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn (Farber 2016) oraz 4 rekomendacje merytorycznie wiążące się z dokonywaną oceną (Amsterdam 2015, ESC 2015 oraz InterEPID 2015 i MQC 2015). Wytyczne ESC 2015, InterEPID 2015 i OTA 2015 opracowano na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu ekspertów, natomiast wytyczne: Amsterdam 2016, Bates 2016, Dundon 2015, Farber 2016, MQIC 2015 i Wang 2016 opracowano wyłącznie na podstawie konsensusu eksperckiego.

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTM-BP-434-9-2014.

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum, z wyszczególnieniem wskazań pozarejestacyjnych.

Produkty zawierający substancje czynne dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum są obecnie wydawane pacjentom za odpłatnością ryczałtową w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy limitowej 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 4.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu AOTM-BP-434-9-2014.

W poniższej tabeli zestawiono wydatki płatnika publicznego ponoszone w latach 2014-2016 na leki zawierające oceniane substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum oraz nadroparinum calcicum, we wszystkich refundowanych wskazaniach.

W 2015 r. koszt refundacji dalteparinum natriicum wynosił ok. 29,7 mln zł (ok. 103,3 tys. pacjentów), enoxaparinum natriicum – ok. 265,9 mln zł (ok. 738,9 tys. pacjentów), a nadroparinum calcicum – ok. 54,4 mln zł (ok. 227,7 tys. pacjentów). Łączne koszty refundacji poniesione w 2015 r. przez płatnika publicznego na ww. substancje czynne u ok. 1,1 mln pacjentów wynosiły ok. 350,0 mln zł.

Tabela 52. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych lekami zawierającym oceniane substancje czynne w latach 2014–2016*, wraz z kwotą refundacji ww. leków we wszystkich refundowanych wskazaniach.

Substancja czynna	Rok					
	2014		2015		2016	
	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)
Dalteparinum natriicum	130 924	36 987 671,76	103 327	29 732 815,90	68 134	19 700 248,63
Enoxaparinum natriicum	753 164	259 675 994,77	738 890	265 868 225,68	576 222	205 356 246,59
Nadroparinum calcicum	251 464	49 104 718,00	227 750	54 406 210,27	247 304	49 979 719,33
Suma końcowa	1 135 552	345 768 384,53	1 119 967	350 007 251,85	891 660	275 036 214,55

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące I – VIII

6. Źródła

- Amsterdam 2015** Amsterdam E. et al., The 2014 American College of CardiologyACC/American Heart Association Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Ten Contemporary Recommendations to Aid Clinicians in Optimizing Patient Outcomes, Reviews, Wiley Online Library, 2015
- AOTM-BP-434-9-2014** Raport Nr: AOTM-BP-434-9/2014. „Fragmin (Dalteparinum natrium), Clexane, Clexane forte (Enoxaparinum natrium), Fraxiparine, Fraxodi (Nadroparinum calcicum), we wskazaniach: Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub orcie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej); Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze). Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego”, Warszawa, 8 stycznia 2015 r.
- Bates 2016** Bates S. M. et al., Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism, J Thromb Thrombolysis 2016; Jan; 41:92–128
- ChPL Clexane 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego CLEXANE, 2015
- ChPL Fragmin 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego FRAGMIN, 2016
- ChPI Fraxiparine 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego FRAXIPARINE, 2014
- Dębska i Dębski 2015** Dębska M, Dębski R., 2015. „Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa i stosowani leków przeciwzakrzepowych u kobiet w ciąży” w: „Zakrzepy i zatory” pod red. Windyga J, Pasierski T i Torbicki A. Wyd. I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa
- Dundan 2015** Dundan J. et al., Recommendations for Perioperative Management of Patients on Existing Anticoagulation Therapy. Journal of Bone and Joint Surgery Reviews 2015;3(9):e2
- ESC 2015** Roffi M. et al., 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal Advance Access 2015; Aug; <http://eurheartj.oxfordjournals.org>
- Farber 2016** Farber A. and Eberhardt R.T., The Current State of Critical Limb Ischemia A Systematic Review , JAMA Surgery 2016; Aug; <http://archsurg.jamanetwork.com>; data publikacji: 29.08.2015
- InterEPID 2015** Liu D. et al., Diagnosis and management of iliofemoral deep vein thrombosis: clinical practice guideline, Canadian Medical Association Journal 2015; Nov; 187(17):1288-1296
- Kardiologia Polska 2011** Kardiologia Polska, Grudzień 2011, tom 69, suplement VI
- Krzanowski 2002** Marek Krzanowski, Andrzej Cencora, Krytyczne niedokrwienie kończyn - cz. I. Wytyczne TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), <http://www.mp.pl/artykuly/13326>, data publikacji 21.10.2002
- Medycyna Praktyczna** Medycyna Praktyczna, Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.27.1..html>
- Medycyna Praktyczna 2002** Medycyna Praktyczna, Krytyczne niedokrwienie kończyn - cz. II. Wytyczne TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), <http://www.mp.pl/artykuly/13477>
- MQIC 2015** Michigan Quality Improvement Consortium, Outpatient Management of Uncomplicated Deep Venous Thrombosis, MQIC 2015;Aug; <http://www.mqic.org>, data publikacji: 08.2015
- OTA 2015** Sagi H. C. et al., Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopaedic Trauma Patients: A Survey of OTA Member Practice Patterns and OTA Expert Panel Recommendations, J. Orthop. Trauma 2015; Oct; 29(10): 355-362.
- Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻCHZZ 2012** Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012 http://adst.mp.pl/s/www/zakrzepica/ws_wytyczne_zchzz_2012.pdf
- Rodger 2015** Rodger, M. A. et al. 2015. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): A multinational open-label randomised trial. Obstetrical and Gynecological Survey 70:76-78.
- Stępińska 2012** Stępińska J., Leczenie przeciwzakrzepowe i przeciwplatekawe – od codzienności do sytuacji szczególnych, Przewodnik Lekarza, 1/2012
- Szczeklik 2012** Szczeklik A. Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2012, s.522-523
- Szczeklik 2013** Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2013: 1699-1713.

-
- Testroote 2014** M. Testroote, W.A.H. Stigter, L. Janssen, H.M.J. Janzing. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD006681.
- Torbicki 2008** Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008 Sep;29(18):2276-315. <http://www.mp.pl/artykuly/42200>
- Urbanek 2012** Urbanek T., Zbigniew Krasieński Z., Romuald Dębski R., i wsp. 2012. Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego. Acta Angiologica 2012;18(4):127-147.
- Wang 2016** Wang K-L. et al., Management of Venous Thromboembolisms: Part I. The Consensus for Deep Vein Thrombosis, Acta Cardiol Sin 2016;32:1-22
- Wang 2016** Wang, K.-L. 2016. Management of venous thromboembolisms: Part i. the consensus for deep vein thrombosis. Acta Cardiologica Sinica 32:1-22.
- Zawilska 2015** Zawilska K, 2015. „Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej” w: „Zakrzepy i zatory” pod red. Windyga J, Pasierski T i Torbicki A. Wyd. I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 1.12.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
92	Search (((((((("Dalteparin"[Mesh]) OR Dalteparin[Text Word])) OR ((((((Daltepari*) OR fragmi*) OR k 2165) OR k2165) OR kabi 2165) OR low liquemin))) OR (((("Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin[Text Word])) OR (((((clexan*) OR enoxapari*) OR klexan*) OR lovenox) OR pk 10169) OR pk10169))) OR (((("Nadroparin"[Mesh]) OR Nadroparin[Text Word])) OR (((((((cy 216) OR cy 216d) OR cy216) OR cy216d) OR fraxiparin*) OR fraxodi) OR nadroparin*) OR seleparine) OR tedegliparin)))) AND (((("Ischemia"[Mesh]) OR Ischemia[Text Word]) OR Ischaemia[Text Word])) AND (((("Extremities"[Mesh]) OR Extremities[Text Word]) OR limb[Text Word])) AND ((rest pain[Text Word]) OR critical[Text Word])) Filters: Publication date from 2014/12/01 to 2016/12/31	0
91	Search (((((((("Dalteparin"[Mesh]) OR Dalteparin[Text Word])) OR ((((((Daltepari*) OR fragmi*) OR k 2165) OR k2165) OR kabi 2165) OR low liquemin))) OR (((("Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin[Text Word])) OR (((((clexan*) OR enoxapari*) OR klexan*) OR lovenox) OR pk 10169) OR pk10169))) OR (((("Nadroparin"[Mesh]) OR Nadroparin[Text Word])) OR (((((((cy 216) OR cy 216d) OR cy216) OR cy216d) OR fraxiparin*) OR fraxodi) OR nadroparin*) OR seleparine) OR tedegliparin)))) AND (((("Venous Thromboembolism"[Mesh]) OR Venous Thromboembolism[Text Word]) OR Thromboembolism[Text Word])) AND (((("Leg"[Mesh]) OR "Lower Extremity"[Mesh]) OR (((leg bones[Text Word]) OR lower limb[Text Word]) OR lower extremity[Text Word]) OR leg skeleton[Text Word])))) Filters: Publication date from 2014/12/01 to 2016/12/31	11
90	Search (((((((("Dalteparin"[Mesh]) OR Dalteparin[Text Word])) OR ((((((Daltepari*) OR fragmi*) OR k 2165) OR k2165) OR kabi 2165) OR low liquemin))) OR (((("Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin[Text Word])) OR (((((clexan*) OR enoxapari*) OR klexan*) OR lovenox) OR pk 10169) OR pk10169))) OR (((("Nadroparin"[Mesh]) OR Nadroparin[Text Word])) OR (((((((cy 216) OR cy 216d) OR cy216) OR cy216d) OR fraxiparin*) OR fraxodi) OR nadroparin*) OR seleparine) OR tedegliparin)))) AND (((("Pregnancy"[Mesh]) OR Pregnancy[Text Word]) OR pregnan*[Text Word])) AND (((("Venous Thromboembolism"[Mesh]) OR Venous Thromboembolism[Text Word]) OR Thromboembolism[Text Word])) Filters: Publication date from 2014/12/01 to 2016/12/31	14
89	Search (((((((blood clotting factor 10a) OR management) OR bridging) OR ((temporar* OR discontinu*))) OR (((((anticoagul* OR anti-coagul*))) AND ((interrupt* OR bridg* OR wean* OR taper* OR suspend* OR suspension OR cease* OR cessat* OR ceasing OR stop OR stopping OR stops OR stopped))) AND ((operat* OR surger* OR surgic* OR procedur* OR preop* OR pre-op* OR periop* OR peri-op*)))) AND (((((((("Dalteparin"[Mesh]) OR Dalteparin[Text Word])) OR ((((((Daltepari*) OR fragmi*) OR k 2165) OR k2165) OR kabi 2165) OR low liquemin))) OR (((("Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin[Text Word])) OR (((((clexan*) OR enoxapari*) OR klexan*) OR lovenox) OR pk 10169) OR pk10169))) OR (((("Nadroparin"[Mesh]) OR Nadroparin[Text Word])) OR (((((((cy 216) OR cy 216d) OR cy216) OR cy216d) OR fraxiparin*) OR fraxodi) OR nadroparin*) OR seleparine) OR tedegliparin)))) AND (((("Preoperative Care"[Mesh]) OR "Perioperative Care"[Mesh]) OR "Intraoperative Care"[Mesh]) OR "Postoperative Care"[Mesh]) OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh])) AND (((("Anticoagulants"[Mesh]) OR "Vitamin K"[Mesh]) OR "Warfarin"[Mesh]) OR "Coumarins"[Mesh])) Filters: Publication date from 2014/12/01 to 2016/12/31	21
88	Search (((((((blood clotting factor 10a) OR management) OR bridging) OR ((temporar* OR discontinu*))) OR (((((anticoagul* OR anti-coagul*))) AND ((interrupt* OR bridg* OR wean* OR taper* OR suspend* OR suspension OR cease* OR cessat* OR ceasing OR stop OR stopping OR stops OR stopped))) AND ((operat* OR surger* OR surgic* OR procedur* OR preop* OR pre-op* OR periop* OR peri-op*)))) AND (((((((("Dalteparin"[Mesh]) OR Dalteparin[Text Word])) OR ((((((Daltepari*) OR fragmi*) OR k 2165) OR k2165) OR kabi 2165) OR low liquemin))) OR (((("Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin[Text Word])) OR (((((clexan*) OR enoxapari*) OR klexan*) OR lovenox) OR pk 10169) OR pk10169))) OR (((("Nadroparin"[Mesh]) OR Nadroparin[Text Word])) OR (((((((cy 216) OR cy 216d) OR cy216) OR cy216d) OR fraxiparin*) OR fraxodi) OR nadroparin*) OR seleparine) OR tedegliparin)))) AND (((("Preoperative Care"[Mesh]) OR "Perioperative Care"[Mesh]) OR "Intraoperative Care"[Mesh]) OR "Postoperative Care"[Mesh]) OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh])) AND (((("Anticoagulants"[Mesh]) OR "Vitamin K"[Mesh]) OR "Warfarin"[Mesh]) OR "Coumarins"[Mesh]))	309
87	Search (((((((("Dalteparin"[Mesh]) OR Dalteparin[Text Word])) OR ((((((Daltepari*) OR fragmi*) OR k 2165) OR k2165) OR kabi 2165) OR low liquemin))) OR (((("Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin[Text Word])) OR (((((clexan*) OR enoxapari*) OR klexan*) OR lovenox) OR pk 10169) OR pk10169))) OR (((("Nadroparin"[Mesh]) OR Nadroparin[Text Word])) OR (((((((cy 216) OR cy 216d) OR cy216) OR cy216d) OR fraxiparin*) OR fraxodi) OR nadroparin*) OR seleparine) OR tedegliparin)))) AND (((("Ischemia"[Mesh]) OR Ischemia[Text Word]) OR Ischaemia[Text Word])) AND (((("Extremities"[Mesh]) OR Extremities[Text Word]) OR limb[Text Word])) AND ((rest pain[Text Word]) OR critical[Text Word]))	6
86	Search (((("Ischemia"[Mesh]) OR Ischemia[Text Word]) OR Ischaemia[Text Word])) AND (((("Extremities"[Mesh]) OR Extremities[Text Word]) OR limb[Text Word])) AND ((rest pain[Text Word]) OR critical[Text Word]))	5 031
85	Search (((((((("Dalteparin"[Mesh]) OR Dalteparin[Text Word])) OR ((((((Daltepari*) OR fragmi*) OR k 2165) OR k2165) OR kabi 2165) OR low liquemin))) OR (((("Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin[Text Word])) OR (((((clexan*) OR enoxapari*) OR klexan*) OR lovenox) OR pk 10169) OR pk10169))) OR (((("Nadroparin"[Mesh]) OR Nadroparin[Text Word])) OR (((((((cy 216) OR cy 216d) OR cy216) OR cy216d) OR fraxiparin*) OR fraxodi) OR nadroparin*) OR seleparine) OR tedegliparin)))) AND (((("Ischemia"[Mesh]) OR Ischemia[Text Word]) OR Ischaemia[Text Word])) AND (((("Extremities"[Mesh]) OR Extremities[Text Word]) OR limb[Text Word])) AND ((rest pain[Text Word]) OR critical[Text Word]))	81

ID	Kwerenda	Trafienia
	seleparine) OR tedegliparin)))) AND (((("Venous Thromboembolism"[Mesh] OR Venous Thromboembolism[Text Word] OR Thromboembolism[Text Word])) AND (((("Leg"[Mesh] OR "Lower Extremity"[Mesh] OR (((leg bones[Text Word] OR lower limb[Text Word] OR lower extremity[Text Word] OR leg skeleton[Text Word]))	
84	Search (((("Venous Thromboembolism"[Mesh] OR Venous Thromboembolism[Text Word] OR Thromboembolism[Text Word])) AND (((("Leg"[Mesh] OR "Lower Extremity"[Mesh] OR (((leg bones[Text Word] OR lower limb[Text Word] OR lower extremity[Text Word] OR leg skeleton[Text Word]))	1_907
83	Search (("Leg"[Mesh] OR "Lower Extremity"[Mesh] OR (((leg bones[Text Word] OR lower limb[Text Word] OR lower extremity[Text Word] OR leg skeleton[Text Word]))	179 539
82	Search (((leg bones[Text Word] OR lower limb[Text Word] OR lower extremity[Text Word] OR leg skeleton[Text Word]	58 073
81	Search "Lower Extremity"[Mesh]	146 357
80	Search "Leg"[Mesh]	60 286
79	Search (rest pain[Text Word] OR critical[Text Word])	585 650
78	Search critical[Text Word]	584 354
77	Search rest pain[Text Word]	1 756
76	Search (("Extremities"[Mesh] OR Extremities[Text Word] OR limb[Text Word])	412 911
75	Search limb[Text Word]	122 165
74	Search Extremities[Text Word]	64 474
73	Search "Extremities"[Mesh]	298 571
72	Search (("Ischemia"[Mesh] OR Ischemia[Text Word] OR Ischaemia[Text Word])	247 186
71	Search Ischaemia[Text Word]	25 227
70	Search Ischemia[Text Word]	224 432
69	Search "Ischemia"[Mesh]	53 646
68	Search (((((((("Dalteparin"[Mesh] OR Dalteparin[Text Word])) OR (((((Daltepari* OR fragmi* OR k 2165 OR k2165 OR kabi 2165 OR low liquemin))) OR (((("Enoxaparin"[Mesh] OR Enoxaparin[Text Word])) OR (((((clexan* OR enoxapari* OR klexan* OR lovenox) OR pk 10169) OR pk10169))) OR (((("Nadroparin"[Mesh] OR Nadroparin[Text Word])) OR (((((((cy 216) OR cy 216d) OR cy216) OR cy216d) OR fraxiparin*) OR fraxodi) OR nadroparin*) OR seleparine) OR tedegliparin)))) AND (((("Pregnancy"[Mesh] OR Pregnancy[Text Word] OR pregnan*[Text Word])) AND (((("Venous Thromboembolism"[Mesh] OR Venous Thromboembolism[Text Word] OR Thromboembolism[Text Word]))	150
67	Search (((("Pregnancy"[Mesh] OR Pregnancy[Text Word] OR pregnan*[Text Word])) AND (((("Venous Thromboembolism"[Mesh] OR Venous Thromboembolism[Text Word] OR Thromboembolism[Text Word]))	3 401
66	Search (("Venous Thromboembolism"[Mesh] OR Venous Thromboembolism[Text Word] OR Thromboembolism[Text Word])	45 016
65	Search Thromboembolism[Text Word]	45 016
64	Search Venous Thromboembolism[Text Word]	16 626
63	Search "Venous Thromboembolism"[Mesh]	6 629
62	Search (("Pregnancy"[Mesh] OR Pregnancy[Text Word] OR pregnan*[Text Word])	896 820
61	Search pregnan*[Text Word]	883 733
60	Search Pregnancy[Text Word]	848 312
59	Search "Pregnancy"[Mesh]	796 620
58	Search (((((((("Dalteparin"[Mesh] OR Dalteparin[Text Word])) OR (((((Daltepari* OR fragmi* OR k 2165 OR k2165 OR kabi 2165 OR low liquemin))) OR (((("Enoxaparin"[Mesh] OR Enoxaparin[Text Word])) OR (((((clexan* OR enoxapari* OR klexan* OR lovenox) OR pk 10169) OR pk10169))) OR (((("Nadroparin"[Mesh] OR Nadroparin[Text Word])) OR (((((((cy 216) OR cy 216d) OR cy216) OR cy216d) OR fraxiparin*) OR fraxodi) OR nadroparin*) OR seleparine) OR tedegliparin)))) AND (((("Preoperative Care"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Care"[Mesh] OR "Postoperative Care"[Mesh] OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh])) AND (((("Anticoagulants"[Mesh] OR "Vitamin K"[Mesh] OR "Warfarin"[Mesh] OR "Coumarins"[Mesh]))	1 110
57	Search (((blood clotting factor 10a) OR management) OR bridging) OR ((temporar* OR discontinu*)) OR (((anticoagul* or anti-coagul*)) AND ((interrupt* or bridg* or wean* or taper* or suspend* or suspension or cease* or cessat* or ceasing or stop or stopping or stops or stopped)) AND ((operat* or surger* or surgic* or procedur* or preop* or pre-op* or periop* or peri-op*))	2 403 637
56	Search (((anticoagul* or anti-coagul*)) AND ((interrupt* or bridg* or wean* or taper* or suspend* or suspension or cease* or cessat* or ceasing or stop or stopping or stops or stopped)) AND ((operat* or surger* or surgic* or procedur* or preop* or pre-op* or periop* or peri-op*))	2 928
55	Search (operat* or surger* or surgic* or procedur* or preop* or pre-op* or periop* or peri-op*)	4 015 883
54	Search (interrupt* or bridg* or wean* or taper* or suspend* or suspension or cease* or cessat* or ceasing or stop or stopping or stops or stopped)	550 623
53	Search (anticoagul* or anti-coagul*)	232 131
52	Search (temporar* OR discontinu*)	177 096

ID	Kwerenda	Trafienia
51	Search bridging	28 501
50	Search management	2 220 318
49	Search blood clotting factor 10a	59
48	Search (((("Anticoagulants"[Mesh]) OR "Vitamin K"[Mesh]) OR "Warfarin"[Mesh]) OR "Coumarins"[Mesh])	110 328
47	Search "Coumarins"[Mesh]	44 681
46	Search "Warfarin"[Mesh]	16 418
45	Search "Vitamin K"[Mesh]	14 153
44	Search "Anticoagulants"[Mesh]	67 781
43	Search (((("Preoperative Care"[Mesh]) OR "Perioperative Care"[Mesh]) OR "Intraoperative Care"[Mesh]) OR "Postoperative Care"[Mesh]) OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh]	2 692 349
42	Search "Surgical Procedures, Operative"[Mesh]	2 688 347
41	Search "Postoperative Care"[Mesh]	54 580
40	Search "Intraoperative Care"[Mesh]	14 931
39	Search "Perioperative Care"[Mesh]	132 640
38	Search "Preoperative Care"[Mesh]	62 223
37	Search ((((((("Dalteparin"[Mesh]) OR Dalteparin[Text Word])) OR ((((((Daltepari*) OR fragmi*) OR k 2165) OR k2165) OR kabi 2165) OR low liquemin))) OR (((("Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin[Text Word])) OR ((((((clexan*) OR enoxapari*) OR klexan*) OR lovenox) OR pk 10169) OR pk10169))) OR (((("Nadroparin"[Mesh]) OR Nadroparin[Text Word])) OR ((((((cy 216) OR cy 216d) OR cy216) OR cy216d) OR fraxiparin*) OR fraxodi) OR nadroparin*) OR seleparine) OR tedegliparin))	6 295
36	Search (((("Nadroparin"[Mesh]) OR Nadroparin[Text Word])) OR ((((((cy 216) OR cy 216d) OR cy216) OR cy216d) OR fraxiparin*) OR fraxodi) OR nadroparin*) OR seleparine) OR tedegliparin)	832
35	Search ((((((cy 216) OR cy 216d) OR cy216) OR cy216d) OR fraxiparin*) OR fraxodi) OR nadroparin*) OR seleparine) OR tedegliparin	832
34	Search tedegliparin	0
33	Search seleparine	0
32	Search nadroparin*	645
31	Search fraxodi	2
30	Search fraxiparin*	229
29	Search cy216d	0
28	Search cy216	639
27	Search cy 216d	0
26	Search cy 216	690
25	Search ("Nadroparin"[Mesh]) OR Nadroparin[Text Word]	622
24	Search Nadroparin[Text Word]	622
23	Search "Nadroparin"[Mesh]	447
22	Search (((("Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin[Text Word])) OR ((((((clexan*) OR enoxapari*) OR klexan*) OR lovenox) OR pk 10169) OR pk10169))	4 554
21	Search ((((((clexan*) OR enoxapari*) OR klexan*) OR lovenox) OR pk 10169) OR pk10169)	4 554
20	Search pk10169	4 412
19	Search pk 10169	4 445
18	Search lovenox	4 430
17	Search klexan*	5
16	Search enoxapari*	4 476
15	Search clexan*	108
14	Search ("Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin[Text Word]	4 409
13	Search Enoxaparin[Text Word]	4 409
12	Search "Enoxaparin"[Mesh]	2 880
11	Search (((("Dalteparin"[Mesh]) OR Dalteparin[Text Word])) OR ((((((Daltepari*) OR fragmi*) OR k 2165) OR k2165) OR kabi 2165) OR low liquemin))	1 484
10	Search ((((((Daltepari*) OR fragmi*) OR k 2165) OR k2165) OR kabi 2165) OR low liquemin)	1 484
9	Search low liquemin	12

ID	Kwerenda	Trafienia
8	Search kabi 2165	1 233
7	Search k2165	1
6	Search k 2165	41
5	Search fragmi*	373
4	Search Daltepari*	1 197
3	Search ("Dalteparin"[Mesh]) OR Dalteparin[Text Word]	1 193
2	Search Dalteparin[Text Word]	1 193
1	Search "Dalteparin"[Mesh]	815

EMBASE 1.12.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp dalteparin/	6903
2	dalteparin.mp.	6962
3	1 or 2	6962
4	exp enoxaparin/	19984
5	enoxaparin.mp.	20226
6	(clexan* or enoxapari* or klexan* or lovenox or lovenox or pk 10169 or pk10169).ab,kw,ot,ti.	6671
7	4 or 5 or 6	20337
8	exp nadroparin/	4189
9	nadroparin.mp.	4229
10	(cy 216 or cy 216d or cy216 or cy216d or fraxiparin* or fraxodi or nadroparin* or seleparine or tedegliparin).ab,kw,ot,ti.	1019
11	8 or 9 or 10	4292
12	3 or 7 or 11	25348
13	exp preoperative care/	27374
14	exp perioperative period/	37861
15	exp peroperative care/	10068
16	exp postoperative care/	63027
17	exp surgery/	3653685
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	3653685
19	exp anticoagulant agent/	503884
20	exp vitamin K group/	21525
21	exp warfarin/	72417
22	exp coumarin derivative/	99534
23	19 or 20 or 21 or 22	537127
24	blood clotting factor 10a/	7706
25	(temporar\$ or discontinu\$).mp.	207329
26	management.mp.	1619888
27	((anticoagul\$ or anti-coagul\$) adj5 (interrupt\$ or bridg\$ or wean\$ or taper\$ or suspend\$ or suspension or cease\$ or cessat\$ or ceasing or stop or stopping or stops or stopped) adj10 (operat\$ or surger\$ or surgic\$ or procedur\$ or preop\$ or pre-op\$ or periop\$ or peri-op\$)).mp.	543
28	Bridging.mp.	28605
29	24 or 25 or 26 or 27 or 28	1837958
30	12 and 18 and 23	12148
31	29 and 30	3240
32	limit 31 to yr="2015 -Current"	463
33	pregnancy.mp.	568544
34	pregnan*.mp.	620602
35	exp pregnancy/	476430
36	33 or 34 or 35	621439
37	exp venous thromboembolism/	111808

ID	Kwerenda	Trafienia
38	venous thromboembolism.mp.	33662
39	thromboembolism.ab,kw,ot,ti.	40759
40	37 or 38 or 39	125411
41	exp critical limb ischemia/	2921
42	critical limb ischemia.mp.	4723
43	(critical and limb and ischemia).ab,kw,ot,ti.	4954
44	41 or 42 or 43	5645
45	exp leg/	246510
46	(leg bones or leg skeleton or lower extremity or lower limb).ab,kw,ot,ti.	63329
47	45 or 46	268033
48	36 and 40	7068
49	12 and 48	1000
50	limit 49 to yr="2015 -Current"	135
51	40 and 47	8978
52	12 and 51	930
53	limit 52 to yr="2015 -Current"	173
54	12 and 44	39
55	limit 54 to yr="2015 -Current"	4

Cochrane 26.10.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Dalteparin] explode all trees	233
#2	daltepari* or fragmi* or k 2165 or k2165 or kabi 2165 or low liquemin (Word variations have been searched)	910
#3	#1 or #2	910
#4	MeSH descriptor: [Enoxaparin] explode all trees	679
#5	clezan* or enoxapari* or klexan* or lovenox or lovenox or pk 10169 or pk10169 (Word variations have been searched)	1767
#6	#4 or #5	1767
#7	MeSH descriptor: [Nadroparin] explode all trees	101
#8	cy 216 or cy 216d or cy216 or cy216d or fraxiparin* or fraxodi or nadroparin* or seleparine or tedegliparin (Word variations have been searched)	491
#9	#7 or #8	491
#10	#3 or #6 or #9	2794
#11	MeSH descriptor: [Preoperative Care] explode all trees	5574
#12	MeSH descriptor: [Perioperative Care] explode all trees	11432
#13	MeSH descriptor: [Intraoperative Care] explode all trees	1430
#14	MeSH descriptor: [Postoperative Care] explode all trees	4266
#15	MeSH descriptor: [Surgical Procedures, Operative] explode all trees	113483
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15	113504
#17	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	4541
#18	MeSH descriptor: [Vitamin K] explode all trees	446
#19	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1385
#20	MeSH descriptor: [Coumarins] explode all trees	1892
#21	#17 or #18 or #19 or #20	5526
#22	"bridging" (Word variations have been searched)	2533
#23	"management" (Word variations have been searched)	74501
#24	temporar* or discontinu* (Word variations have been searched)	26178
#25	#22 or #23 or #24	97868
#26	#16 and #21 and #10	327
#27	#26 and #25	54

#28	#26 and #25 Publication Year from 2014 to 2016	15
#29	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	6486
#30	pregnancy (Word variations have been searched)	33058
#31	#29 or #30	33272
#32	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees	537
#33	thromboembolism (Word variations have been searched)	4878
#34	#32 or #33	4878
#35	#31 and #34	315
#36	#10 and #35	78
#37	#10 and #35 Publication Year from 2014 to 2016	37
#38	MeSH descriptor: [Leg] explode all trees	2814
#39	leg bones or leg skeleton or lower extremity or lower limb (Word variations have been searched)	11480
#40	#38 or #39	13279
#41	#38 and #34	38
#42	#10 and #41	5
#43	#10 and #41 Publication Year from 2014 to 2016	1
#44	Critical limb ischemia (Word variations have been searched)	477
#45	#10 and #44	13
#46	#10 and #44 Publication Year from 2014 to 2016	5

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 53. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne – w przypadkach innych niż określone w ChPL	
Amsterdam, E. A. 2014. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-st-elevation acute coronary syndromes: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. Circulation 130:2354-2394.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Andre, C. 2015. Preventing bleeding and thromboembolic complications in atrial fibrillation patients undergoing surgery. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 73:704-713.	Przegląd autorski badań.
Borden, M., M. S. Kiernan, D. T. Pham, D. DeNofrio, and L. Sylvia. 2015. Bridging with half-therapeutic dose enoxaparin in outpatients with left ventricular assist devices and sub-therapeutic international normalized ratios. J. Heart Lung Transplant. 34:860-862.	W badaniu oceniano stosowanie terapii pomostowej z wykorzystaniem heparyn drobnocząsteczkowych wyłącznie <u>po</u> planowym zabiegu terapeutycznym.
Caldeira, D. 2014. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: Systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis 12:650-659.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Daniels, P. R. 2015. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. BMJ (Online) 351:h2391.	Przegląd autorski badań.
Di Nisso M., F. Peinemann, E. Porreca, and W. S. Rutjes-Anne. 2015. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in patients undergoing cardiac or thoracic surgery. Cochrane. Database. of Systematic. Reviews.	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą terapii pomostowej z wykorzystaniem heparyn drobnocząsteczkowych.
Douketis, J. D. 2015. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure: Substudy of the RE-LY trial. Thrombosis and Haemostasis 113:625-632	Badanie nie przedstawia wyników skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie ocenianych technologii medycznych.
Easaw, J. C. 2015. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 1: Prophylaxis. Current Oncology 22 :133-143.	Wytyczne dotyczą leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z nowotworami.
Ebell, M. H. 2016. Perioperative bridging anticoagulation unhelpful for invasive procedures. American Family Physician 93:130.	Publikacja niedostępna w bazach.
Eijgenraam, P. 2016. Effects of peri-operative bridging with low molecular weight heparins on coagulation during interruption of vitamin K antagonists: A mechanistic study. Thrombosis Research 140:April.	Udział poniżej 51% pacjentów otrzymujących nadroparinum, enoxaparinum i dalteparinum w badaniu (3 pacjentów z 13).
Erdas, E. and F. Podda. 2015. The use of a biologic topical haemostatic agent (TachoSil [®]) for the prevention of postoperative bleeding in patients on	W badaniu oceniono skuteczność i bezpieczeństwo TachoSil (topical haemostatic

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
antithrombotic therapy undergoing thyroid surgery: A randomised controlled pilot trial. International Journal of Surgery 20:01.	agent)
Essebag Vidal, Healey Jeff S., Ayala-Paredes Felix, Kalfon Eli, Coutu Benoit, Nery Pablo, Verma Atul, Sapp John, Philippon Francois, Sandhu Roopinder K., Coyle Doug, Eikelboom John, Wells George, Birnie David H., Strategy of Continued Versus Interrupted Novel Oral Anticoagulant at Time of Device Surgery in Patients with Moderate to High Risk of Arterial Thromboembolic Events: The BRUISE CONTROL-2 Trial, American Heart Journal (2015), doi: 10.1016/j.ahj.2015.12.007	W publikacji przedstawiono protokół badania the BRUISE CONTROL-2 Trial.
Farge, D. 2016. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. The Lancet Oncology 17:e452-e466.	Wytyczne dotyczą podawania ustnych leków przeciwkrzepliwych w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z nowotworami.
Fioranelli, M. 2016. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation ongoing an elective surgical dermatologic therapy. Dermatologic Therapy 29:289.	Streszczenie innego badania; publikacja typu „journal highlights”.
Gibon, E. 2014. Ninety-day morbidity in patients undergoing primary TKA with discontinuation of warfarin and bridging With LMWH. Journal of Arthroplasty 29:1185-1188.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Kindo, M. 2014. Exclusive low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulant after mechanical valve replacement. Annals of Thoracic Surgery 97:789-795.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Kleiner, M. T., A. A. Ahmed, A. Huser, P. Mooar, and J. Torg. 2015. Enoxaparin and Warfarin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip Arthroplasty: To Bridge or Not to Bridge? Am. J. Orthop. (Belle. Mead NJ) 44:E231-E234.	W badaniu oceniano stosowanie terapii pomostowej z wykorzystaniem heparyn drobnocząsteczkowych (enoxaparinum) <u>po</u> planowanych zabiegach terapeutycznych.
Kulik, A. 2014. Routine low-molecular-weight heparin bridging after mechanical valve implantation: Is it justified? Annals of Thoracic Surgery 98:2274-2275.	List do redakcji.
Leijtens, B. 2014. High complication rate after total knee and hip replacement due to perioperative bridging of anticoagulant therapy based on the 2012 ACCP guideline. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 134:1335-1341.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Loughlin, G. 2016. Immediate post-procedure bridging with unfractionated heparin versus low molecular weight heparin in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation with an interrupted oral anticoagulation strategy. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 45:149-158	Analiza retrospektywna. W badaniu oceniano stosowanie terapii pomostowej z wykorzystaniem heparyn drobnocząsteczkowych wyłącznie <u>po</u> planowych zabiegach terapeutycznych.
Ong, W. L., T. L. Koh, J. Fletcher, R. Gruen, and P. Royce. 2015. Perioperative Management of Antiplatelets and Anticoagulants Among Patients Undergoing Elective Transurethral Resection of the Prostate--A Single Institution Experience. J. Endourol. 29:1321-1327.	W badaniu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii pomostowej z wykorzystaniem heparyn drobnocząsteczkowych.
Patel, J. P. 2014. The current status of bridging anticoagulation. British Journal of Haematology 164:619-629.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014. Przegląd autorski badań.
Revigliono, J. I. 2014. Perioperative control of vitamin K antagonists in elective surgery. Medicina (Argentina) 74:385-390.	Publikacja w języku portugalskim.
Schulman, J. M. 2015. Strategies and outcomes of periprocedural bridging therapy with low-molecular-weight heparin in patients with mechanical heart valves. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 40:430-436.	Badanie nie przedstawia wyników skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie ocenianych technologii medycznych.
Schulman, S. 2014. Reduced-dose warfarin or interrupted warfarin with heparin bridging for pacemaker or defibrillator implantation: A randomized trial. Thrombosis Research 134:814-818.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Simpson, P. M. S. 2014. Complications of perioperative warfarin therapy in total knee arthroplasty. Journal of Arthroplasty 29:320-324.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Won, K.-B. 2014. Safety and cost-effectiveness of bridge therapies for invasive dental procedures in patients with mechanical heart valves. Yonsei Medical Journal 55:937-943.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL	
Abdul, W. 2016. Lower extremity compartment syndrome in the setting of iliofemoral deep vein thrombosis, phlegmasia cerulea dolens and factor VII deficiency. BMJ Case Reports 2016:215078.	Publikacja niedostępna w bazach.
Ageno, W. 2016. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 41:129-143.	Wytyczne nie odnoszą się do leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ortopedycznych z izolowanymi obrażeniami kończyn dolnych.
Alalaf, S. K., R. K. Jawad, P. R. Muhammad, M. S. Ali, and N. G. Al Tawil. 2015. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal	Ocenianą interwencję porównywano z nierefundowanym komparatorem.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
deliveries: a prospective clinical trial. BMC Pregnancy. Childbirth. 15:72.	
Berresheim, M. 2014. A case series of LMWH use in pregnancy: Should trough anti-Xa levels guide dosing? Thrombosis research 134:1234-1240	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Bleker, S. M., A. Buchmuller, C. Chauleur, F. N. Ainle, J. Donnelly, P. Verhamme, A. F. Jacobsen, W. Ganzevoort, M. Prins, W. J. Beyer, M. Desancho, S. Konstantinides, I. Pabinger, M. Rodger, H. Decousus, and S. Middeldorp. 2016. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. Thrombosis research 144:62-68.	W publikacji przedstawiono protokół badania Highlow (NCT01828697).
Butwick, A. 2014. Anticoagulant prescribing practices and anesthetic interventions among anticoagulated pregnant patients: A retrospective study. International Journal of Obstetric Anesthesia 23:238-245.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Drescher, F. S. 2014. Aspirin versus anticoagulation for prevention of venous thromboembolism major lower extremity orthopedic surgery: A systematic review and meta-analysis. Journal of Hospital Medicine 9:579-585.	Przegląd systematyczny sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Galambosi, P. J. 2014. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. Thrombosis research 134:240-245	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Gandara, E. 2014. Intermediate doses of low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of pregnancy thromboembolism. A systematic review. Thrombosis and Haemostasis 111:559-561.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Gat, I. 2014. Peripartum thromboprophylaxis for homozygous and heterozygous FVL mutation carriers yields similar pregnancy outcome. Israel Medical Association Journal 16:96-100.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Hao, Q., B. R. Dong, J. Yue, T. Wu, and G. J. Liu. 2015. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Cochrane. Database. of Systematic. Reviews.	Badania włączone do przeglądu nie były prowadzone w populacji kobiet w ciąży
Hoorn, M. E., W. M. Hague, M. G. Pampus, D. Bezemer, and J. I. Vries. 2016. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 197:168-173.	Badanie nie obejmuje pacjentek ciężarnych z występującą ŻChZZ lub będących w grupie ryzyka.
Hunt, B. J. 2015. Dalteparin for pregnant women with thrombophilia. The Lancet 385:689	List do redakcji.
Khader, K. A. A. M. 2016. Pregnancy Outcome in Women with Mechanical Prosthetic Heart Valves Treated with Unfractionated Heparin (UFH) or Enoxaparin. Journal of Obstetrics and Gynecology of India 66:321-326.	Populacja kobiet ciężarnych, u których wszczepiono mechaniczne sztuczne zastawki serca.
Khalafallah, A. A. 2014. Review of management and outcomes in women with thrombophilia risk during pregnancy at a single institution. ISRN Obstetrics and Gynecology 2014:no.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Kurtz, W. S. 2016. Retinal artery and vein thrombotic occlusion during pregnancy: Markers for familial thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. Clinical Ophthalmology 10:23.	Seria przypadków (n=3); kobiety ciężarne z zamknięciem gałęzi tętnicy siatkówki.
Lindqvist, P. G. 2015. Dalteparin for pregnant women with thrombophilia. The Lancet 385:689-690.	List do redakcji.
Linnemann, B. 2016. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - Position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). Vasa - European Journal of Vascular Medicine 45:103-118.	Publikacja niedostępna w bazach.
Long, A. 2014. Efficacy and safety of rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin therapy in patients with lower limb fractures. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 38:299-305.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Niemczyk, N. A. 2015. Low-molecular-weight heparin not effective at preventing pregnancy complications in women with thrombophilias. Journal of Midwifery and Women's Health 60:106.	Przegląd autorski badań.
Petrov, D. B. 2014. Massive pulmonary embolism in a pregnant woman with an excellent response to early thrombolytic therapy. Hong Kong Journal of Emergency Medicine 21:260-265.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Whiting, P. S. 2016. Thromboembolic Disease After Orthopedic Trauma. Orthopedic Clinics of North America 47:335-344.	Przegląd autorski badań.
Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL	
Alkhan, R., R. Forster, and A. T. Cohen. 2014. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane. Database. of Systematic. Reviews	Badania włączone do przeglądu nie były prowadzone w populacji kobiet w ciąży
Buonomo, A. 2015. A case of heparin allergy with good tolerability to fondaparinux	Opis przypadku.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
during pregnancy. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 25:229-231.	
Epperla, N., E. Peterson, and P. Foy. 2015. An unusual occurrence: a case of venous thromboembolism in pregnancy associated with heterotaxy syndrome. BMC Hematol. 15:7.	Opis przypadku.
Ilonczai, P. 2015. Management and outcome of pregnancies in women with antithrombin deficiency: A single-center experience and review of literature. Blood Coagulation and Fibrinolysis 26:798-804.	Seria przypadków (n=5).
Keragala, C. B. 2015. Isolated iliac vein thrombosis in pregnancy. Internal Medicine Journal 45:460-461.	Opis przypadku.
Kovac, M. 2015. High prophylactic LMWH dose successfully suppressed hemostatic activation in pregnant woman with a new prothrombin c.1787G > A mutation. Thrombosis research 135:420-422.	Opis przypadku.
Mahajan, N. 2015. Deep venous thrombosis in a patient undergoing In-vitro fertilization with oocyte donation. Journal of Human Reproductive Sciences 8:182-185.	Opis przypadku.
Ozdemir, D., A. A. Tam, A. Dirikoc, R. Ersoy, and B. Cakir. 2015. Postpartum osteoporosis and vertebral fractures in two patients treated with enoxaparin during pregnancy. Osteoporos. Int. 26:415-418.	Opisy przypadków (n=2).
Petrie, S. 2016. Evaluation of therapeutic enoxaparin in a pregnant population at a tertiary hospital. Internal Medicine Journal 46:826-833.	Opisy przypadków (n=2).
Rokyta, R. 2015. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 57:e275-e296	Podsumowanie wytycznych ESC z 2014 r., sporządzone przez the Czech Society of Cardiology.
Samama, C. M. 2014. Comparison of Fondaparinux with Low-Molecular-Weight Heparin for Venous Thromboembolism Prevention in Patients Requiring Rigid or Semi-Rigid Immobilization for Isolated Non-Surgical Below-Knee Injury. Annales Francaises de Medecine d'Urgence 4:153-166.	Publikacja w języku francuskim.
Sandstrom, A. 2015. Does use of low-molecular-weight heparin during pregnancy influence the risk of prolonged labor: A population-based cohort study. PLoS ONE 10:no.	Udział pacjentek ciężarnych z ŻCHZZ (zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) wynosi poniżej 51% w badaniu.
Schultinge, L. 2014. Incidence of hypersensitivity skin reactions in patients on full-dose low-molecular-weight heparins during pregnancy. Netherlands Journal of Medicine 71:518-522	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Singer, G. A., G. Riggi, C. A. Karcutskie, T. M. Vaghaiwalla, H. M. Lieberman, E. Ginzburg, N. Namias, and E. B. Lineen. 2016. Anti-Xa-guided enoxaparin thromboprophylaxis reduces rate of deep venous thromboembolism in high-risk trauma patients. J. Trauma Acute Care Surg. 81:1101-1108.	Publikacja niedostępna w bazach.
Wang, E. H. Z. 2014. Haemorrhagic complications of peripartum anticoagulation: A retrospective chart review. Obstetric Medicine 7:77-83.	Badanie sprzed daty wyszukiwania w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.
Whiting, P. S. 2016. Thromboembolic Disease After Orthopedic Trauma. Orthopedic Clinics of North America 47:335-344.	Przegląd autorski badań.
Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) – w przypadkach innych niż określone w ChPL	
Cosmi, B., E. Conti, and S. Coccheri. 2014. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. Cochrane. Database. of Systematic Reviews.	W przeglądzie uwzględniono badania sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie nr AOTM-BP-434-9-2014.

7.3. Wykaz publikacji opisujących opisów przypadków dla wskazania: profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL

7.4. Wcześniejsze opracowania Agencji

1. Raport Nr: AOTM-BP-434-9-2014. „Fragmin (Dalteparinum natrium), Clexane, Clexane forte (Enoxaparinum natrium), Fraxiparine, Fraxodi (Nadroparinum calcicum), we wskazaniach: Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń

kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej); Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze). Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego”, Warszawa, 8 stycznia 2015 r.

2. Raport skrócony nr: AOTM-DS-434-8/2013. „Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL – produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne”, Warszawa, grudzień 2013 r.
3. Raport skrócony nr: AOTM-DS-434-17/2013. „Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej)”, Warszawa, styczeń 2013 r.
4. Raport skrócony nr: AOTM-DS-434-4/2013. „Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL – produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży”, Warszawa, styczeń 2013 r.
5. Raport skrócony nr: AOTM-DS-434-11/2013. „Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)”, Warszawa, styczeń 2013 r.