



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Przegląd doniesień naukowych dla  
heparyn stosowanych w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

*Wersja 1.0*

22.10.2020 r.

## KLUCZOWE INFORMACJE

- W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo heparyn stosowanych w COVID-19.
- W analizie uwzględniono wyniki 5 badań obserwacyjnych retrospektywnych: Ayerbe 2020, Shi 2020; Paolisso 2020, Tang 2020, Yormaz 2020.
- Wyniki 2 badań obserwacyjnych wskazują na możliwą korzyść ze stosowania heparyny w zakresie redukcji śmiertelności w porównaniu z pacjentami, u których nie stosowano heparyny lub stosowano krócej niż 7 dni (Tang 2020, Ayerbe 2020).
- W badaniu Tang 2020 nie wykazano istotnych różnic w zakresie śmiertelności w populacji ogólnej, wykazano natomiast znamiennej różnicę w 28-dniowej śmiertelności na korzyść heparyny drobnocząsteczkowej w następujących podgrupach:
  - pacjenci, którzy w skali SIC ocenieni zostali na co najmniej 4 pkt : w grupie nie otrzymującej heparyny zmarło 64% a w grupie z heparyną 40% pacjentów ,
  - pacjenci, u których oznaczony poziom D-dimeru wynosił powyżej 6-krotności górnej granicy normy – z nieotrzymujących heparyny zmarło 52%, a z otrzymujących - 32% pacjentów.
- W badaniu Ayerbe 2020 wskazano, że zastosowanie heparyny zostało powiązane z niższą śmiertelnością jedynie w sytuacji, gdy model został skorygowany o wiek i płeć pacjentów.
- W badaniu obserwacyjnym Paolisso 2020, porównującym dwa schematy dawkowania heparyn wskazano na możliwą korzyść w zakresie redukcji śmiertelności u pacjentów przyjmujących dwukrotnie większe dawki heparyny niż w grupie kontrolnej.
- W 1 badaniu obserwacyjnym wskazano na korzyść ze stosowania heparyny w porównaniu do opieki standardowej w zakresie skrócenia czasu pobytu pacjentów w szpitalu oraz czasu do uzyskania ujemnego wyniku na obecność wirusa o 2,4 dnia.
- Z uwagi na ograniczoną liczbę dowodów naukowych oraz ich niską wiarygodność (brak badań klinicznych z randomizacją, niska liczebność prób, retrospektywny charakter, przyjmowanie heparyn przez pacjentów z grup kontrolnych w większości badań np. na wcześniejszych etapach leczenia, różnice w charakterystykach wyjściowych porównywanych grup, brak informacji nt. dawkowania oraz terapii wchodzących w skład opieki standardowej) wnioskowanie o skuteczności heparyny w leczeniu COVID-19 obarczone jest wysoką niepewnością.

## STRESZCZENIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa heparyny stosowanej u pacjentów z COVID-19.

W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych, odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (data wyszukiwania: 28.09.2020 r.). Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło 5 pierwotnych badań obserwacyjnych retrospektywnych: Ayerbe 2020, Shi 2020; Paolisso 2020, Tang 2020, Yormaz 2020. Skuteczność kliniczna była oceniana w zakresie ryzyka zgonu, przeniesienia pacjentów na Oddział Intensywnej Terapii oraz czasu do wystąpienia ujemnego wyniku testu na obecność wirusa SARS-CoV-2. Nie zidentyfikowano badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W 3 retrospektywnych badaniach obserwacyjnych odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu u pacjentów związaną z podaniem heparyny lub większej dawki heparyny niż w grupie kontrolnej:

- Tang 2020:
  - Pacjenci, którzy w skali SIC (ang. *Sepsis-Induced Coagulopathy*) otrzymali  $\geq 4$  pkt (n=97): 40,0% pacjentów z grupy stosującej heparynę vs 64,2% pacjentów z grupy kontrolnej, OR=0,37 (95%CI: 0,15; 0,90);
  - pacjenci z poziomem D-dimer  $>6x$  górna granica normy (0,5  $\mu\text{g/mL}$ ) (n=161): 32,8% pacjentów z grupy stosującej heparynę vs 52,4% pacjentów z grupy kontrolnej, OR=0,44 (95%CI: 0,23; 0,87);
  - pacjenci z poziomem D-dimer  $>8x$  górna granica normy (n=161): 33,3% pacjentów z grupy stosującej heparynę vs 54,8% pacjentów z grupy kontrolnej, OR=0,41 (95%CI: 0,20; 0,82);
- Ayerbe 2020: 14% pacjentów stosujących heparynę vs 15,4% pacjentów w grupie kontrolnej, OR=0,55 (95%CI: 0,37; 0,82);
- Paolisso 2020: 4,5% pacjentów przyjmujących enoksaparynę w dawce 40-60 mg dwa razy dziennie vs 20,8% pacjentów w grupie przyjmującej 40-60 mg enoksaparyny raz dziennie, OR=0,18 (95%CI: 0,06; 0,51).

Istotne statystycznie różnice odnotowano również w przypadku:

- długości pobytu w szpitalu: 7,2 (6,4 – 8,3) dni w grupie przyjmującej heparynę vs 9,6 (8,5 – 10,7) dni w grupie kontrolnej,  $p < 0,001$  (Yormaz 2020);
- czasu do uzyskania ujemnego wyniku na obecność wirusa: 5,2 (3,4 – 6,3) dni w grupie leczonej heparyną vs 7,6 (6,5 – 9,7) dni w grupie kontrolnej,  $p < 0,001$  (Yormaz 2020).

Badania pierwotne włączone do analizy charakteryzują się niską jakością metodyczną (niska liczebność prób, retrospektywny charakter, przyjmowanie heparyn przez pacjentów z grup kontrolnych w większości badań np. na wcześniejszych etapach leczenia, różnice w charakterystykach wyjściowych porównywanych grup, brak informacji nt. dawkowania oraz terapii wchodzących w skład opieki standardowej).

## 1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa heparyny stosowanej u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

## 2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed oraz EMBASE (przeszukanie baz na rzecz wersji 1.0 Zaleceń w COVID-19 – 21.04.2020 r.; aktualizacja – 28.09.2020 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org), zawężając wyszukiwanie do okresu 28.07–28.09.2020 r. W analizie wykorzystano także zasoby bazy COVID-19 ([www.covid19.aotm.gov.pl](http://www.covid19.aotm.gov.pl)). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (tabele 13–14).

Szczegółowe kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Heparyna
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;</li><li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – prospektywne</li><li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – retrospektywne</li><li>• Przeglądy systematyczne z metaanalizą; Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych. Wykluczono przeglądy systematyczne bez metaanalizy w przypadku, gdy obejmowały badania pierwotne włączone do niniejszego przeglądu.</li></ul>

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) – Tabela 2.

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

**Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych<sup>1</sup>**

Poziom	Opis
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki &gt;1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji),</li> <li>• Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs,</li> <li>• Wyniki ≥1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))</li> </ul>
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji,</li> <li>• Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe,</li> <li>• Poprawnie zaprojektowany rejestr,</li> <li>• Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.</li> </ul>
<b>E</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (&gt;2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT),</li> <li>• Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną</li> </ul>
<b>F</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)</li> </ul>
<b>G</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis przypadku</li> </ul>

<sup>1</sup> Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines)

### **3. WYNIKI PRZEGLĄDU**

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 5 pierwotnych badań obserwacyjnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia: Ayerbe 2020, Shi 2020; Paolisso 2020, Tang 2020, Yormaz 2020. Nie zidentyfikowano badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

#### **3.1. Badania pierwotne**

W Tabeli 4 zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu.

Tabela 4. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności heparyny w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane			Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka	Czas leczenia			
<b>Wersja 1.0 Zaleceń</b>							
1.	<b>Shi 2020<sup>1</sup></b>	LMWH Enoksaparyna Nadroparyna	5000 IU 1x dziennie 2000-4000 IU 1xdziennie 4100 IU 1xdziennie	od 1 do 22 dni (średnia 11,9 dni)	SoC	Liczba dni do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR, długość hospitalizacji	<b>E</b>
2.	<b>Tang 2020<sup>2</sup></b>	LMWH enoksaparyna  UFH	40-60 mg/dzień  10 -15 tys j/dzień	min. 7 dni	SoC	28-dniowa śmiertelność	<b>E</b>
<b>Aktualizacja</b>							
1.	<b>Ayerbe 2020<sup>3</sup></b>	Heparyna	bd	bd	Brak heparyny	Śmiertelność	<b>E</b>
2.	<b>Paolisso 2020<sup>4</sup></b>	LMWH Enoksaparyna	40-60 mg 2x dziennie	7 dni	LMWH Enoksaparyna 40-60mg raz dziennie	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, przyjęcie na OIT, intubacja, długość pobytu w szpitalu	<b>E</b>
3.	<b>Yormaz 2020<sup>5</sup></b>	LMWH	4000 IU/dzień	7 dni	SoC	Czas od początku hospitalizacji do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR, długość pobytu w szpitalu, odpowiedź na leczenie	<b>E</b>

LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa; OIT – Oddział Intensywnej Terapii; SoC – leczenie standardowe

### 3.1.1. Badania obserwacyjne – ekstrakcja wyników badań

W 3 badaniach odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów związane z podaniem heparyny lub większej dawki heparyny niż w grupie kontrolnej:

- Tang 2020:
  - Pacjenci, którzy w skali SIC (ang. *Sepsis-Induced Coagulopathy*) otrzymali powyżej 4 pkt (n=97): 40,0% pacjentów z grupy stosującej heparynę vs 64,2% pacjentów z grupy kontrolnej, OR= 0,37 (95%CI: 0,15; 0,90);
  - pacjenci z poziomem D-dimer >6x górna granica normy (0,5 µg/mL) (n=161): 32,8% pacjentów z grupy stosującej heparynę vs 52,4% pacjentów z grupy kontrolnej, OR=0,44 (95%CI: 0,23; 0,87);
  - pacjenci z poziomem D-dimer > 8x górna granica normy (n=161): 33,3% pacjentów z grupy stosującej heparynę vs 54,8% pacjentów z grupy kontrolnej, OR=0,41 (95%CI: 0,20; 0,82);
- Ayerbe 2020: 14% pacjentów stosujących heparynę vs 15,44% pacjentów w grupie kontrolnej, OR=0,55 (95%CI: 0,37; 0,82);
- Paolisso 2020: 4 (4,5%) pacjentów przyjmujących enoksaparynę w dawce 40-60 mg dwa razy dziennie vs 75 (20,8%) pacjentów w grupie przyjmującej 40-60 mg enoksaparyny raz dziennie, OR=0,18 (95%CI: 0,06; 0,51).

Istotne statystycznie różnice odnotowano również w przypadku:

- długości pobytu w szpitalu: 7,2 (6,4 – 8,3) dni w grupie przyjmującej heparynę vs 9,6 (8,5 – 10,7) dni w grupie kontrolnej, p <0,001 (Yormaz 2020);
- czasu do uzyskania ujemnego wyniku na obecność wirusa: 5,2 (3,4 – 6,3) dni w grupie leczonej heparyną vs 7,6 (6,5 –9,7) dni w grupie kontrolnej, p<0,001 (Yormaz 2020).

Badania pierwotne włączone do analizy charakteryzują się niską jakością metodyczną (retrospektywne próby obejmujące niewielkie grupy pacjentów).

Opis metodyki i wyników poszczególnych badań przedstawiono w poniższych tabelach.



Tabela 5. Badanie Tang 2020 – heparyna u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19

Tang 2020						
Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy (May 2020, Journal of thrombosis and haemostasis)						
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Retrospektywne badanie obserwacyjne, jednośrodkowe (Chiny) W okresie 01.01 -13.02.2020	N=449 (z 1786 potwierdzonych przypadków)  <u>Kryteria włączenia:</u> ciężki przebieg COVID-19 <u>Kryteria wyłączenia:</u> skaza krwotoczna, pobyt w szpitalu <7 dni, brak informacji o parametrach krzepnięcia i stosowanych lekach, wiek <18 lat.  Kobiety: 181, Mężczyźni: 268 Średni wiek: 65,1 ± 12,0 lat. Choroby przewlekłe: 60,6% pacjentów z min. 1 przewlekłą chorobą podstawową, w tym głównie: nadciśnienie (39,4%), cukrzyca (20,7%), choroby serca (9,1 %).		Ni=99  n=94 enoksaparyna 40-60 mg/dz  n=5 heparyna niefrakcjonowana 10 -15 tys j./dz  Czas leczenia: min. 7 dni	Nk=350  niestosowanie heparyny lub stosowanie krótsze niż 7 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak opisu leczenia podtrzymującego</li> <li>• mała próba poddana interwencji</li> </ul>	
Leczenie podtrzymujące + przeciwwirusowe						
Wyniki						
Punkt końcowy			Interwencja n/Ni (%) %	Kontrola n/Nk (%) %	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)				parametr względny RR/OR (95% CI)	parametr bezwzględny
Zgon	Populacja ogólna		30/99 (30,3)	104/350 (29,7)	RR=1,02 (0,73; 1,43)^ OR=1,03 (0,63; 1,67)^	-
Zgon	pacjenci w skali SIC** <4 (n=352)		18/69(29,0)	61/283(22,6)	OR=1,28 (0,70; 2,36)	-
	pacjenci w skali SIC** ≥4 (n=97)		12/30 (40,0)	43/67(64,2)	OR=0,37 (0,15; 0,90)	-
	pacjenci z D-dimer >6x GGN* (n=161)		32,8	52,4	OR=0,44 (0,23; 0,87)	-
	pacjenci z D-dimer >8x GGN* (n=150)		33,3	54,8	OR=0,41 (0,21; 0,82)	-
<p><b>Nie było istotnych różnic śmiertelności w populacji ogólnej, wykazano natomiast znamiennej różnicę 28-dniowej śmiertelności na korzyść heparyny drobnocząsteczkowej w podgrupach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skali SIC oceniani na co najmniej 4 pkt : w grupie nie otrzymującej heparyny zmarło 64% a w grupie z heparyną 40,0% pacjentów ,</li> <li>• z poziomem D-dimer powyżej 6-krotnej górnej granicy normy – z nieotrzymujących heparyny zmarło 52%, a z otrzymujących 32% pacjentów .</li> </ul>						

\*\*Skala SIC (ang. Sepsis-Induced Coagulopathy):

Liczba płytek krwi (x10 <sup>9</sup> /L)		PT-INR		SOFA		Suma punktów SIC
Punkty	Zakres	Punkty	Zakres	Punkty	Zakres	
1	110-150	1	1,2-1,4	1	1	>4
2	<100	2	>1,4	2	>2	

SOFA – skala niewydolności narządów związanej z sepsą; ^obliczenia własne Agencji; \*GGN – górna granica normy, w badaniu wskazano 0,5 µg/mL;

Tabela 6. Badanie Shi 2020 – heparyna drobnocząsteczkowa u pacjentów z COVID-19

Shi 2020					
The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study (April 2020, <a href="http://www.medrxiv.org">www.medrxiv.org</a> ) - preprint					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Retrospektywne badanie obserwacyjne, jednośrodkowe (Chiny) W okresie 01.02.2020 – 15.03.2020	N=42  <u>Kryteria włączenia:</u> wystąpienie któregośkolwiek z objawów: duszność, częstość oddechów $\geq 30$ /min; saturacja $\leq 93\%$ ; PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq 300$ mmHg; progresja zmian o $>50\%$ w obrazowaniu płuc w ciągu 24-48 godzin, ciężka klasyfikacja kliniczna; wiek $\geq 18$ lat;  <u>Kryteria wyłączenia:</u> pacjenci z ciężkimi chorobami ogólnoustrojowymi i innymi ostrymi lub przewlekłymi chorobami zakaźnymi; pacjenci z niewydolnością wątroby, nerek lub wrodzoną wadą serca; pacjenci, którzy byli leczeni heparyną w ostatnich trzech miesiącach; z chorobą psychiczną; w ciąży lub karmiące piersią; krytycznie chorzy, przebywający na oddziale intensywnej terapii; uczuleni na heparynę drobnocząsteczkową lub mający przeciwwskazania do jej stosowania.	Ni=21  enoksaparyna 4000 j. 1x dz  enoksaparyna 2000 j. 1x dz  nadroparyna 4100 j 1x dz  LMWH 5000 j. jednorazowo  Czas leczenia: 1-22 d, śr. 11,9 d	Nk=21  nie stosowanie heparyny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mała populacja badana</li> <li>• różne protokoły podawania heparyn w grupie interwencji;</li> </ul>	
	leczenie przeciwwirusowe i wspomagające				
	Mężczyźni,	62%	67%		
	Wiek, lata	69,0 (42,0 – 91,0)	69,0 (40,0 – 84,0)		
	Choroby współistniejące, n (%)	62%	38%		
	Arbidol,	86%	95%		
	Rekombinowany interferon $\alpha 2B$	29%	29%		
	Rybawiryna,	10%	0%		
	Lopinawir / rytonawir	10%	0%		
	Leki tradycyjnej medycyny chińskiej,	52%	43%		
Wyniki					
Punkt końcowy		Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)			parametr względny RR/OR (95% CI) / p	parametr bezwzględny
Mediana czasu do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR w dniach (IQR)	nd	20,0 (11,0 - 31,0)	19,0 (12,0 - 30,0)	p=0,46	-
Mediana czasu pobytu w szpitalu w dniach (IQR)		29,0 (17,0 - 42,0)	27,0 (24,0 - 31,0)	p=0,41	-
<b>Wnioski Autorów: W badaniu nie uzyskano różnic statystycznie znamiennych pomiędzy grupami w liczbie dni do ujemnego wyniku testu na obecność wirusa oraz długości pobytu w szpitalu.</b>					

**Tabela 7. Badanie Ayerbe 2020 - wpływ heparyny na śmiertelność w COVID-19**

Ayerbe 2020					
The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19 (August 2020, Journal of thrombosis and haemostasis)					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Retrospektywne badanie obserwacyjne, wieloośrodkowe  Kraj: Hiszpania  Czas trwania: 01.03.2020 - 20.04.2020  Cel: zbadanie związku między leczeniem heparyną a śmiertelnością u pacjentów z COVID-19	N=2075  <u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z laboratoryjnym potwierdzeniem zakażenia SARS-CoV-2.  Mężczyźni: (60,53%); średni wiek: 67,57 lat	Ni=1734  Heparyna – nie podano dawkowania, czasu trwania leczenia oraz drogi podania	Nk=285  Brak podania heparyny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak podstaw do przyjęcia wyniku modelu wieloczynnikowego ze względu na brak opisu metodyki statystycznej;</li> <li>• brak raportowania na temat dawkowania, czasu trwania leczenia, drogi podania oraz konkretnych zastosowanych leków;</li> <li>• nie określono szczegółowo kryteriów włączenia /wyłączenia</li> </ul>	
Wyniki					
Punkt końcowy		Interwencja n/Ni (%)	Kontrola n/Nk (%)	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)			parametr względny RR/OR (95% CI)	parametr bezwzględny
Zgon	51	242/1734 (13,96)	44/285 (15,44)	OR = 0,55 (0,37; 0,82)*	–
<b>Wnioski Autorów: W badaniu wskazano, że zastosowanie heparyny zostało powiązane z niższą śmiertelnością, jedynie w sytuacji gdy model został skorygowany o wiek i płeć pacjentów, wtedy OR = 0,55 (0,37–0,82), p=0,003. Brak w badaniu opisu metodyki statystycznej modelu wieloczynnikowego.</b>					

\*w badaniu wskazano, że wynik wyliczono w oparciu o model skorygowany o płeć i wiek; ^obliczenia własne Agencji

**Tabela 8. Badanie Paolisso 2020 - porównanie dwóch dawek heparyny drobnocząsteczkowej w COVID-19**

Paolisso 2020					
Preliminary Experience With Low Molecular Weight Heparin Strategy in COVID-19 Patients (August 2020, Frontiers in pharmacology)					
Metodyka	Populacja	Interwencja 1	Interwencja 2	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne retrospektywne, jednośrodkowe (Włochy), w okresie 01.03.2020 – 10.04.2020	N=450	N1=89	N2=361	<ul style="list-style-type: none"> <li>różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy porównywanymi grupami</li> </ul>	
	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z lab. potwierdzonym COVID-19.	enoksaparyna 40-60 mg 2xdz	enoksaparyna 40-60 mg 1xdz		
	<u>Kryteriami wyłączenia:</u> skaza krwotoczna, pobyt w szpitalu <5 dni, brak informacji o parametrach krzepnięcia i stosowanych lekach, wiek <18 lat, choroby wymagające leczenia przeciwzakrzepowego, (migotanie przedsionków, protezy zastawek serca czy żylna choroba zakrzepowo-zatorowa).	Czas leczenia: 7 dni			
	Hydroksychlorochina,	89,9%	78,4%		
	Tocilizumab,	27%	13,3%		
	Wiek w latach (zakres)	60 (54-74)	67 (55-79)		
	Mężczyźni	63%	63		
	Obecni/byli palacze	28,1%	22,4%		
	Cukrzyca typu II	14,6%	14,4%		
Choroba nowotworowa	6,7%	12,5%			
Wyniki					
Punkt końcowy		Interwencja 1 n/N1 (%)	Interwencja 2 n/N2 (%)	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)			parametr względny RR/OR (95% CI) / p	parametr bezwzględny
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	bd	4/89 (4,5)	75/361 (20,8)	RR=0,22 (0,08-0,58) <sup>^</sup> OR=0,179 (0,064-0,505) <sup>^</sup> ,	-
Przyjęcie na Intensywną Terapię	bd	13/89 (14,6)	57/361 (15,8)	RR=0,92 (0,53-1,61) <sup>^</sup>	-
Intubacja	bd	9/89 (10,1)	53/361 (14,7)	RR=0,69 (0,35-1,34) <sup>^</sup>	-
Mediana czasu pobytu w szpitalu w dniach (IQR)	nd	8 (6–14)	10 (6–13)	p=0,4	-
<b>W badaniu istotnie statystycznie różnice odnotowano w przypadku śmierci z jakiegokolwiek przyczyny: 4 (4,5%) pacjentów w grupie leczonej podwójną dawką heparyny vs 75 (20,8%) pacjentów w grupie przyjmującej 40-60 mg enoksaparyny raz dziennie.</b>					

LMWH - heparyna drobnocząsteczkowa; <sup>^</sup>obliczenia własne Agencji

Tabela 9. Badanie Yormaz 2020 - heparyna drobnocząsteczkowa u pacjentów z COVID-19

Yormaz 2020					
The Impact of the "Low Molecular Weight Heparin" Administration on the Clinical Course of the COVID-19 Disease (September 2020, Turkish Journal of Medical Sciences)					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne, retrospektywne (Turcja) W okresie kwiecień - maj 2020	N=96  <u>Kryteria włączenia:</u> potwierdzony laboratoryjnie COVID-19, trudności w oddychaniu, częstość oddechów $\geq 30$ / min, wykryte typowe zmiany wirusowego zapalenia płuc w obrazie TK, wiek $\geq 18$ lat, brak historii chorób płuc, brak stosowania leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów w okresie leczenia.  <u>Kryteria wyłączenia:</u> pacjenci z ciężkimi chorobami przewlekłymi, z chorobami wątroby, nerek lub serca, pacjenci, którzy stosowali terapię LMWH przez ostatnie 3 miesiące, pacjenci z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie, kobiety w ciąży lub karmiące piersią, pacjenci, którzy byli obserwowani na OIT, pacjenci z nadwrażliwością na LMWH.	Ni=48  Heparyna drobnocząsteczkowa  4000 j / dz przez 7 dni	Nk=48	• mała populacja badana	
	Wiek (lata)	53,3 $\pm$ 15,6	55,4 $\pm$ 11,6		
	Mężczyźni, n (%)	33 (68,8)	30 (62,5)		
	Choroby współistniejące ogółem, n (%)	29 (60,4)	28 (58,3)		
	Nadciśnienie, n (%)	17 (35,4)	18 (37,5)		
	Cukrzyca, n (%)	14 (29,2)	10 (20,8)		
	Choroba wieńcowa, n (%)	7 (12,2)	5 (8,7)		
	Choroby żołądkowo-jelitowe, n (%)	1 (2,1)	2 (4,2)		
	Inne choroby, n (%)	6 (12,5)	3 (6,3)		
	Wyniki				
Punkty końcowe		Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)			parametr względny RR/OR (95% CI) / p	parametr bezwzględny
Mediana czasu od pierwszych objawów do przyjęcia do szpitala w dniach (IQR)	nd	2,2(1,1-3,4)	2,4(1,6-3,2)	p=0,816	-
Mediana czasu od początku hospitalizacji do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR w dniach(IQR)	nd	5,2 (3,4 – 6,3)	7,6 (6,5 –9,7)	p<0,001	-
Mediana czasu pobytu w szpitalu w dniach (IQR)	nd	7,2 (6,4 – 8,3)	9,6 (8,5 –10,7)	p<0,001	-
Odpowiedź na leczenie, n (%)	poprawa	48 (100)	30 (62,5)	p=0,212	-
	bez zmian	0	18 (37,5)	-	-
	pogorszenie	0	0	-	-
<b>Wnioski Autorów: W badaniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w liczbie dni do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR, a także długości pobytu pacjentów w szpitalu. Nie wykazano znamiennej różnicy w zakresie poprawy jako odpowiedzi na leczenie.</b>					

<sup>a</sup>obliczenia własne Agencji; OIT – Oddział Intensywnej Terapii

### 3.1.2. Podsumowanie wyników badań pierwotnych

W Tabeli 10 zestawiono wyniki badań pierwotnych w zakresie analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo przeprowadzono porównanie wyników badań pierwotnych w zakresie ryzyka zgonu wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych

Tabela 10. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Długość pobytu w szpitalu	Przyjęcie na OIT	Czas do uzyskania ujemnego wyniku
1.	Shi 2020	E	LMWH Enoksaparyna Nadroparyna N=21	SoC N=21	bd			
2.	Tang 2020	E	LMWH enoksaparyna UFH N=99	SoC N=350	Pacjenci w skali SIC $\geq 4$ OR=0,372 (95%CI: 0,15; 0,90) Pacjenci z D-dimer $>6x$ górna granica normy OR=0,44 (95%CI: 0,23; 0,87)			
3.	Ayerbe 2020	E	Heparyna N=1734	Brak heparyny N=285	OR=0,55 (95%CI: 0,37; 0,82)			
4.	Paolisso 2020	E	LMWH Enoksaparyna N=89	LMWH Enoksaparyna 40-60mg raz dziennie N=361	OR=0,18 (95%CI: 0,06-0,51)			
5.	Yormaz 2020	E	LMWH N=48	SoC N=48	bd	7,2 (6,4 – 8,3) vs 9,6 (8,5 –10,7) p <0,001		5,2 (3,4 – 6,3) vs 7,6 (6,5 –9,7) <0,001

LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa; OIT – Oddział Intensywnej Terapii; SoC – leczenie standardowe; SIC (ang. sepsis-induced coagulopathy)

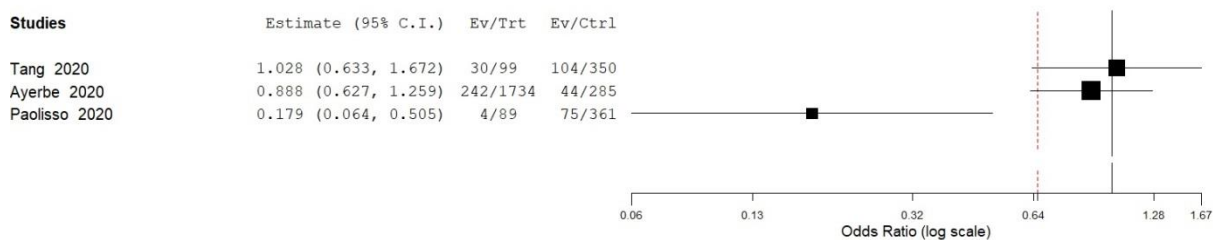
### Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

Do analizy włączono wyniki 3 badań obserwacyjnych, w których oceniano redukcję ryzyka zgonu po zastosowaniu heparyny. Istotnie statystycznie różnice odnotowano w 2 badaniach: Ayerbe 2020, Paolisso 2020, wskazując na zmniejszenie ryzyka zgonu odpowiednio o około 45 oraz 80 % w grupie leczonej heparyną.

Tabela 11. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności

Badanie	Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
Tang 2020	30/99	104/350	<sup>^</sup> OR=1,03 (0,63–1,67)	E
Ayerbe 2020	242/1734	44/285	<sup>^</sup> OR=0,89 (0,63–1,26)	E
			OR=0,55 (0,37–0,82)*	
Paolisso 2020	4/89	75/361	<sup>^</sup> OR=0,18 (0,06–0,51)	E

\*model skorygowany o płeć oraz wiek; <sup>^</sup> obliczenia własne Agencji



Rycina 1. Analiza badań w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności

#### 4. WNIOSKI

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano randomizowanych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo heparyn stosowanych w COVID-19.

W dwóch retrospektywnych badaniach obserwacyjnych odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu u pacjentów związaną z podaniem heparyny: Ayerbe 2020 oraz Tang 2020 (w subpopulacjach pacjentów z  $\geq 4$  pkt w skali SIC oraz z poziomem D-dimer  $>6x$  górna granica normy (0,5  $\mu\text{g/mL}$ ); brak istotnych statystycznie różnic w populacji ogólnej).

W badaniu obserwacyjnym porównującym dwa schematy dawkowania heparyn (Paolisso 2020) istotne statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu odnotowano u pacjentów przyjmujących dwukrotnie większe dawki heparyny niż w grupie kontrolnej.

Stosowanie heparyny w porównaniu do opieki standardowej (Yormaz 2020) związane było ze skróceniem czasu hospitalizacji oraz czasu do uzyskania ujemnego wyniku na obecność wirusa SARS-CoV-2.

Badania pierwotne włączone analizy charakteryzują się niską jakością metodyczną (retrospektywne próby obejmujące niewielkie grupy pacjentów).



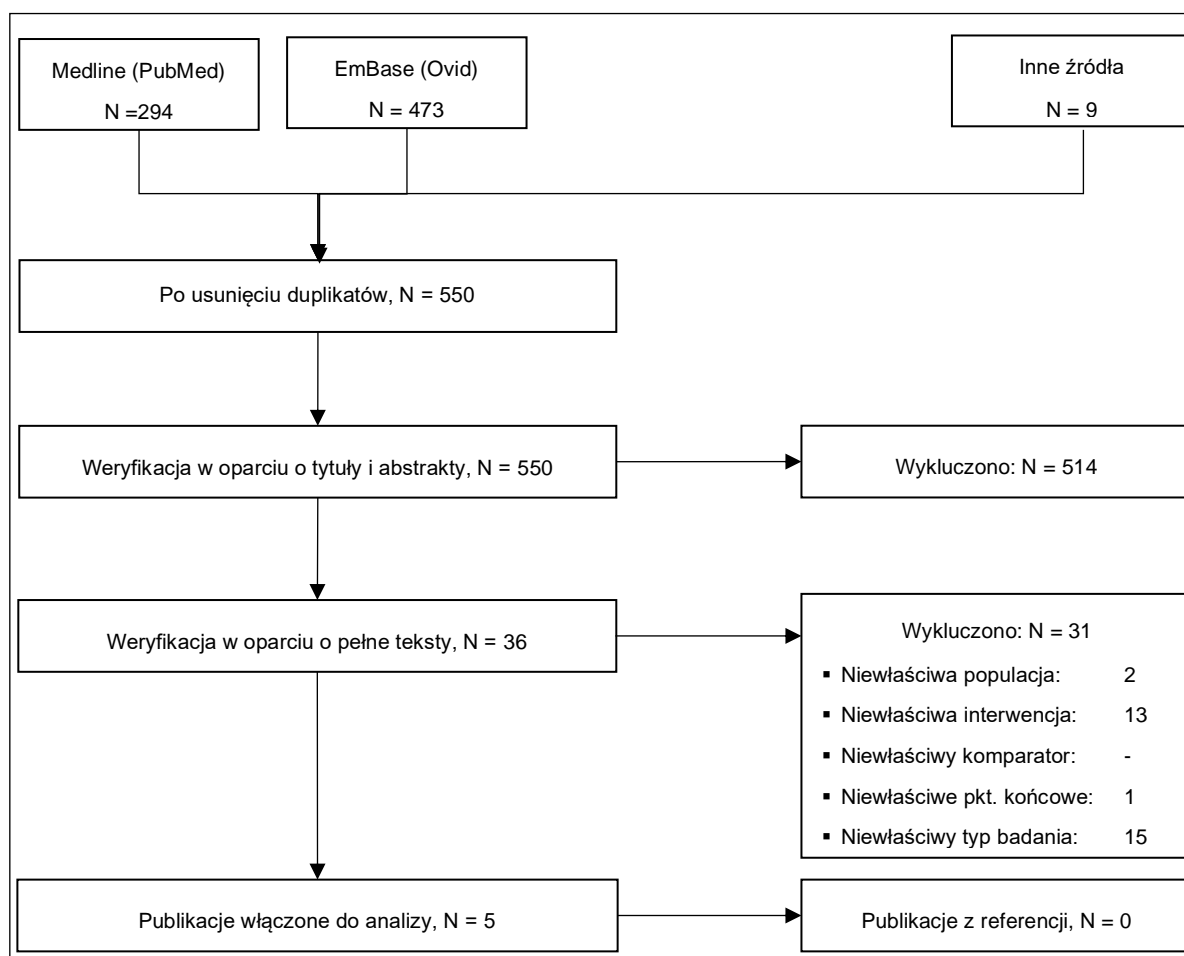
## ANEKS

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania Medline via PubMed (data wyszukiwania: 28.09.2020 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
3.	(((((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract])) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract])) OR (COVID19 virus[Title/Abstract])) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract]))) AND (((("Heparin"[Mesh]) OR (hepari*[Title/Abstract])) OR (Liquaemin[Title/Abstract]))	294
2.	((("Heparin"[Mesh]) OR (hepari*[Title/Abstract])) OR (Liquaemin[Title/Abstract]))	105 882
1.	((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract])) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract])) OR (COVID19 virus[Title/Abstract])) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract]))	55 362

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania Embase via Ovid (data wyszukiwania: 28.09.2020 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or 2019-nCoV-2 or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 or COVID19 or Wuhan seafood market pneumonia virus or COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti.	51602
2.	exp heparin/	142933
3.	(hepari* or liquaemin).ab,kw,ti,tn.	115852
4.	2 or 3	188571
5.	1 and 4	473



Rycina 2. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA

Tabela 14. Badania wykluczone z opracowania na podstawie pełnego tekstu

Lp.	Publikacja	Powód wykluczenia
1.	Dixon 2020	Typ publikacji
2.	Aggarwal 2020	Nieprawidłowa interwencja
3.	Artifoni 2020	Nieprawidłowe punkty końcowe
4.	Chistolino 2020	Nieprawidłowa interwencja
5.	Hippensteel 2020	Typ publikacji
6.	Kartsios 2020	Badanie jednoramienne
7.	Lu 2020	Nieprawidłowa interwencja
8.	Maldonado 2020	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
9.	Nougier 2020	Badanie jednoramienne
10.	Obi 2020	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
11.	Stattin 2020	Badanie jednoramienne
12.	Tavassoly 2020	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
13.	Viecca 2020	Nieprawidłowa interwencja
14.	Volt 2020	Typ publikacji
15.	White 2020	Typ publikacji
16.	Yin 2020	Nieprawidłowa populacja
17.	Zermatten 2020	Badanie jednoramienne
18.	Zerwes 2020	Język publikacji
19.	Negri 2020	Typ publikacji
20.	Huang 2020	Nieprawidłowa interwencja
21.	Liu 2020	Nieprawidłowa interwencja

22.	Motta 2020	Badanie jednoramienne
23.	Siordia 2020	Przegląd systematyczny bez metaanalizy
24.	Carvallo 2020	Nieprawidłowa interwencja
25.	Patel 2020	Nieprawidłowa interwencja
26.	Hasan 2020	Nieprawidłowa interwencja
27.	Mattioli 2020	Badanie jednoramienne
28.	Schiavone 2020	Nieprawidłowa interwencja
29.	Zhang 2020	Nieprawidłowa interwencja
30.	Maurer 2020	Nieprawidłowa interwencja
31.	Pavoni 2020	Nieprawidłowa interwencja

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Shi, C., Wang, C., Wang, H., Yang, C., Cai, F., Zeng, F., ... & Zhang, Y. (2020). Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144>

<sup>2</sup> Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 18 (2020):1094-1099.

<sup>3</sup> Ayerbe, L., Risco, C., Ayis, S. (2020). The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 50 (2020): 298-3

<sup>4</sup> Paolisso, P., Bergamaschi, L., D'Angelo, E.C., Donati, F., Giannella, M., Tedeschi, S., ... & Galie, N. (2020). Preliminary Experience With Low Molecular Weight Heparin Strategy in COVID-19 Patients. *Frontiers in Pharmacology.* 11:1124, doi: 10.3389/fphar.2020.01124

<sup>5</sup> Yormaz, B., Ergün, D., Tülek, B., Ergün, R., Arslan, U., Kanat F. (2020). The Impact of the "Low Molecular Weight Heparin" Administration on the Clinical Course of the COVID-19 Disease. *Turk J Med Sci.* doi: 10.3906/sag-2006-184