



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

**Przegląd doniesień naukowych dla stosowania leków  
przeciwzakrzepowych w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

*Wersja 1.1*

Data ukończenia: 28.05.2021 r.

<b>HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU</b>	
<b>WERSJA 1.0</b> (20.10.2020 r.)	–
<b>WERSJA 1.1</b> (28.05.2021 r.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokument został uzupełniony o analizę 24 badań pierwotnych odnalezionych w wyniku przeglądu aktualizacyjnego, dotyczących zastosowania leków przeciwzakrzepowych w leczeniu Covid-19 (wyszukiwanie przeprowadzone dla następujących substancji: heparyn (dodatkowe wyszukiwanie wg nazw handlowych oraz nazw substancji) DOAC/NOAC, fondaparinux, warfaryna).</li> <li>• Przeprowadzono analizę wyników badań w następujących podgrupach: leczenie przeciwzakrzepowe vs brak leczenia, heparyna drobnocząsteczkowa vs niefrakcjonowana, heparyna drobnocząsteczkowa vs fondaparinux, dawka profilaktyczna vs terapeutyczna, antykoagulanty stosowane przed zachorowaniem na COVID-19.</li> </ul>

## KLUCZOWE INFORMACJE

Aktualizacja Przeglądu – wersja 1.1 (28.05.2021 r.)

- Z 11 badań obserwacyjnych oceniających skuteczność **leczenia przeciwzakrzepowego w porównaniu do braku takiego leczenia**, wyniki 6 (Albani 2020, Rentsch 2020, Billett 2021, Yethindra 2020, Tang 2020, Ayerbe 2020) wskazują na korzyść z zastosowania leków przeciwzakrzepowych w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zgonu u pacjentów z Covid-19;  
Wynik badania Shen 2020 wskazuje na zwiększenie ryzyka zgonu w przypadku zastosowania populacji łącznej (przebieg łagodny do krytycznego), natomiast analiza w podgrupach wskazuje, że stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego zmniejsza ryzyko zgonu w populacji pacjentów w stanie ciężkim oraz stanie krytycznym;
- Dostępne dane wskazują na przewagę zastosowania **heparyny drobnocząsteczkowej w porównaniu do heparyny niefrakcjonowanej** w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu (Kirkup 2021, Pawlowski 2021), skrócenia długości pobytu pacjentów w szpitalu oraz oddziale intensywnej terapii (Kirkup 2021), a także odsetka pacjentów wymagających przeniesienia na OIT (Kirkup 2021, Pawlowski 2021);
- Porównanie stosowania **heparyny drobnocząsteczkowej i fondaparinuxu** oceniano w 2 badaniach (Cardillo 2021; Russo 2020). Wyniki wskazują na brak różnic w zakresie ryzyka zgonu, wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, choroby zakrzepowo-zatorowej, zatorowości płucnej, ARDS oraz krwawień;
- **Wpływ dawki leków przeciwzakrzepowych na leczenie pacjentów z COVID-19** oceniano w 11 badaniach (4 RCTs: INSPIRATION 2021, Zarychański 2021a, Zarychański 2021b Lemos 2020 oraz 7 obserwacyjnych: Helmes 2021, Lynn 2021, Martinelli 2021, Mennuni 2021, Canoglu 2020, Jonmaker 2020, Paolisso 2020);  
W 3 badaniach z randomizacją (INSPIRATION 2021, Zarychański 2021a, Lemos 2020) porównujących wpływ dawki terapeutycznej względem profilaktycznej u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 nie wykazano znamienych różnic w zakresie żadnego z badanych punktów końcowych (punkt złożony: ostra żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica tętnicza, ECMO, zgonem z jakiegokolwiek przyczyny, śmiertelność, dni wolne od wentylacji mechanicznej, wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych, wystąpienie krwawień dni bez wspomaganie czynności narządów, przeżycie do wypisu ze szpitala, zdarzenia zakrzepowe, wystąpienie krwawień). W badaniu RCT Zarychański 2021b (preprint) u pacjentów z umiarkowanym przebiegiem choroby, zastosowanie wyższej dawki leków przeciwzakrzepowych związane było ze zwiększeniem szansy na dłuższy czas bez wspomaganie czynności narządów: adjOR=1.29 (1.04; 1.61), oraz przeżycia do czasu wypisania ze szpitala bez wystąpienia poważnych zdarzeń zakrzepowych: adjOR=1.39 (1.02; 1.88);  
W badaniach obserwacyjnych wyniki nie są spójne w zakresie wpływu leczenia na śmiertelność. Zmniejszenie ryzyka zgonu w przypadku zastosowania wyższej dawki leków przeciwzakrzepowych odnotowano w 4 badaniach: Martinelli 2021 (enoksaparyna), Canoglu 2020 (enoksaparyna), Jonmaker 2020 (heparyna drobnocząsteczkowa: tinzaparin lub dalteparin), Paolisso 2020 (enoksyparyna);  
W 2 badaniach zastosowanie dawki terapeutycznej wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu względem zastosowania dawki profilaktycznej: Lynn 2021 (śmiertelność szpitalna), Mennuni 2021 (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych);  
Ponadto w 2 badaniach zaobserwowano zmniejszenie występowania zatorowości płucnej oraz występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (Helmes 2021, Jonmaker 2020) w przypadku pacjentów, u których zastosowano wyższą dawkę heparyny drobnocząsteczkowej;
- Wpływ stosowania **leczenia przeciwzakrzepowego (różne grupy leków) przed zachorowaniem na COVID-19 w porównaniu do braku takiego leczenia** analizowano w 3 badaniach (Flam 2020, Schiavone 2020, Zhou 2021). Analiza większości ocenianych punktów końcowych, tj. ryzyko zgonu zgonu (Schiavone 2020, Zhou 2021), przeniesienia na OIT (Zhou 2021) oraz wentylacji inwazyjnej (Zhou 2021) oraz nieinwazyjnej (Schiavone 2020) wskazuje na wyższe korzyści kliniczne w przypadku braku stosowania leczenia przeciwzakrzepowego.

*Przegląd – wersja 1.0 (20.10.2020 r.)*

- Wyniki 3 badań obserwacyjnych wskazały na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu u pacjentów z COVID-19 w przypadku zastosowania heparyny (Tang 2020, Ayerbe 2020 ) lub dwukrotnie większej dawki heparyny w porównaniu do grupy kontrolnej (Paolisso 2020);
- Stosowanie heparyny w porównaniu do opieki standardowej (Yormaz 2020) związane było ze skróceniem czasu pobytu pacjentów w szpitalu oraz krótszym czasem do uzyskania ujemnego wyniku na obecność wirusa;
- Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem ograniczeń metodycznych uwzględnionych badań: wszystkie są badaniami retrospektywnymi o niskiej jakości dowodów, małą liczebnością grup w badaniach, pacjenci z grup kontrolnych w większości badań również przyjmowali heparynę np. na wcześniejszych etapach leczenia, brak określenia przebiegu 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

Wersja 1.1 (26.05.2021 r.): przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE i CENTRAL. Przeszukanie baz (z dnia 22.04.2021 oraz 20.05.2021) na rzecz wersji 1.0 dla aktualizacji heparyn obejmowało okres 20.09.2020 r. – 22.04.2021 r. Dla innych leków: DOAC/NOAC, fondaparinuxu, warfaryny wyszukiwanie z dnia 29.04.2021 r. nie obejmowało ograniczeń czasowych. 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 01.04–21.05.2020 r. W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz niniejszego przeglądu (tabele 49-56).

Wersja 1.0 (20.10.2020 r.): przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed oraz EMBASE (przeszukanie baz na rzecz wersji Zaleceń w Covid-19 z dnia 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 46–48).

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

Tabela 1. Kryteria włączenia badań do przeglądu

	Kryteria włączenia i wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
<b>Interwencja</b>	wersja 1.0 (20.10.2020 r.): heparyna wersja 1.1 (28.05.2021 r.): heparyna, DOAC/NOAC, fondaparinux, warfaryna
<b>Komparator</b>	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
<b>Punkt końcowy</b>	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
<b>Rodzaj badań</b>	<i>wersja 1.0 (20.10.2020 r.)</i> <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>• Rejestry obejmujące &gt;1000 pacjentów;</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> <i>wersja 1.1 (28.05.2021 r.)</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną</li><li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – prospektywne (populacja &gt;100 osób)</li><li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – retrospektywne (populacja &gt;100 osób)</li><li>• Rejestry obejmujące &gt;1000 pacjentów</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

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej leków przeciwzakrzepowych w COVID-19:

- 29 badań pierwotnych (23 obserwacyjne retrospektywne: Albani 2020, Arslan 2020, Billett 2021, Canoglu 2020, Cardillo 2021, Flam 2020, Helms 2021, Jonmarker 2020, Kirkup 202, Lynn 2021, Martinelli 2021; Mennuni 2021, Pawlowski 2021, Russo 2020, Schiavone 2020, Shen 2020, Ugur 2021, Zhou 2021, Ayerbe 2020, Shi 2020; Paolisso 2020, Tang 2020, Yormaz 2020, 2 obserwacyjne prospektywne: Rentsch 2020, Yethindra 2020 oraz 4 badania RCTs: INSPIRATION 2021, Zarychański 2021a, Zarychański 2021b, Lemos 2020)
- 1 badanie wtórne z metaanalizą: Abdel-Maboud 2020

Analizę wyników badań przeprowadzono w następujących podgrupach:

1. leczenie przeciwzakrzepowe vs brak leczenia,
2. heparyna drobnocząsteczkowa vs niefrakcjonowana,
3. heparyna drobnocząsteczkowa vs fondaparinux,
4. dawka profilaktyczna vs terapeutyczna,
5. leki przeciwzakrzepowe stosowane przed zachorowaniem na COVID-19.

Wyniki analiz przedstawione zostały w dalszej części opracowania w poszczególnych rozdziałach.

#### 3.1. Zastosowanie leków przeciwzakrzepowych vs brak ich zastosowania

**Skuteczność leczenia przeciwzakrzepowego w porównaniu do braku leczenia** porównywano w jedenastu badaniach obserwacyjnych. Zmniejszenie śmiertelności w przypadku zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego odnotowano w 7 z nich:

- Yethindra 2020: śmiertelność skorygowana o wiek oraz płeć była o około 30% niższa w grupie u której stosowano niefrakcjonowaną heprynę (OR= 0.68 (0.48; 0.94));
- Shen 2020 (heparyna drobnocząsteczkowa) subpopulacja chorych w stanie ciężkim 2.4% vs 18.8% OR= 0.11 (0.014–0.82) i krytycznym 37.7% vs 63.6% OR= 0.34 (0.13–0.92);
- Billett 2021: w przypadku leków: apixabanu stosowanego w dawce terapeutycznej, OR= 0.63 (0.42; 0.94) i profilaktycznej OR= 0.52 (0.33; 0.82) oraz enoksaparinu (ENX) w dawce profilaktycznej OR= 0.50 (0.33; 0.77);
- Albani 2020: po skorygowaniu wyników (IPT weighting) śmiertelność w grupie leczonej ENX była niższa o około 47%;
- Rentsch 2020 (heparyna lub LMWH lub DOAC): po skorygowaniu wyników (*propensity score matching*) występowało niższe ryzyko śmiertelności 30-dniowa HR= 0.73 (0.66-0.81) oraz śmiertelność szpitalna HR=0.69 (0.61-0.77);
- Tang 2020 (heparyna drobnocząsteczkowa): pacjenci którzy w skali SIC\* otrzymali powyżej  $\geq 4$  pkt (n=97): 40,0% vs 64,2%; OR= 0,372 (0,154;0,90);  
pacjenci z poziomem D-dimer  $> 6x$  górna granica normy (0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (n=161): 32,8% vs 52,4%  
64,2%; OR=0,442 (0,226; 0,865);
- Ayerbe 2020 (heparyna) 13,96% vs 15.44% OR = 0,55 (0,37; 0,82).

W badaniu Shen 2020 odnotowano ponad dwukrotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zgonu u pacjentów stosujących heparyna drobnocząsteczkową, jeżeli brano pod uwagę całą populację: 21.7 % vs 11.1%, OR= 2.21 (1.30–3.77).

Dodatkowo w dwóch badaniach analizowano długość pobytu w szpitalu. W obu zauważono krótszy czas pobytu w szpitalu pacjentów z grupy badanej w stosunku do grupy kontrolnej:

- Arsalan 2020:  $8.2 \pm 3.6$  dni vs.  $10.2 \pm 4.1$  dni,  $p < 0.001$ ;
- Yormaz 2020: 7.2 dni (6.4 – 8.3) vs 9.6 dni (8.5 –10.7)  $p < 0.001$ .

W badaniu Albani 2020 wyniki wskazują na niekorzyść zastosowania leków przeciwzakrzepowych w porównaniu z grupą kontrolną: 9 dni (6-15) vs 5 dni (3-7)  $p < 0.001$ ; skorygowany IR=1.45 (1.36-1.54);

Kolejnym ocenianym punktem końcowym była konieczność przeniesienia pacjenta na OIT. Był on analizowany w trzech badaniach, a otrzymane wyniki nie są spójne:

- na korzyść interwencji (po skorygowaniu wyników) – Albani 2020 (OR=0.48 (0.32-0.69));
- brak efektu - Arsalan 2020;
- na korzyść grupy kontrolnej – Ugur 2021 (8.3% vs 4.3% OR= 1.965 (1.146; 3.369)).

**Tabela 4. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności leczenia przeciwzakrzepowego w porównaniu do braku leczenia w COVID-19.**

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka			
1.	Rentsch 2020 <sup>1</sup>	Heparyna - 30.2% LMWH - 69.2% DOAC - 0.7%	b.d.	Brak AC	Zgon	D
2.	Albani 2020 <sup>2</sup>	LMWH	ENX 40mg (40-80 mg) dziennie	Brak LMWH	Zgon, długość pobytu w szpitalu, przeniesienie na OIT	E
3.	Arsalan 2020 <sup>3</sup>	LMWH	40mg/dzień (BMI <40) 80mg/dzień (BMI >40)	Brak LMWH	Długość pobytu w szpitalu, przeniesienie na OIT	E
4.	Shen 2020 <sup>4</sup>	LMWH	40 mg podskórnie raz dziennie i/lub 40 mg dwa razy dziennie	Brak LMWH	Zgon	E
5.	Ugur 2021 <sup>5</sup>	LMWH	różne dawki zależne od stanu pacjenta	Brak LMWH	Zgon, przeniesienie na OIT	E
6.	Billett 2021 <sup>6</sup>	Apixaban (35%) ENX (29%) UFH (36%)	b.d.	Brak AC	Zgon	E
7.	Yethindra 2020 <sup>7</sup>	UFH	b.d.	Brak UFH	Zgon	E
8.	Ayerbe 2020 <sup>8</sup>	Heparyna	b.d.	Brak heparyny	Śmiertelność	E
9.	Yormaz 2020 <sup>9</sup>	LMWH	4000 UI/dzien	SoC	Czas od początku hospitalizacji do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR, długość pobytu w szpitalu, odpowiedź na leczenie	E
10.	Shi 2020 <sup>10</sup>	LMWH ENX 4000 IU 1x dziennie i.h. Nadroparyna	4100 IU 1x dziennie i.h. LMWH 5000 IU 1x dziennie i.h	SoC	Liczba dni do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR, długość hospitalizacji	E
11.	Tang 2020 <sup>11</sup>	LMWH eENX UFH	40-60 mg/dzień 10 -15 tyś j/dzień	SoC	28-dniowa śmiertelność	E

W tabeli poniżej 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 5. Zestawienie badań dla porównania efektywności klinicznej leczenia przeciwzakrzepowego vs brak leczenia.

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Długość pobytu w szpitalu	Przeniesienie na OIT
1.	Albani 2020	E	N=799 LMWH – ENX 40mg (40-80 mg) per day	N=604 No LMWH	<i>Unadjusted</i> <i>Adjusted</i> OR=0.53 (0.40-0.70)	9 (6-15) vs 5 (3-7) p< 0.001 <i>IR=1.45 (1.36-1.54)Adj.</i>	<i>Adjusted</i> OR=0.48 (0.32-0.69)
2.	Arsalan 2020	E	N=187 LMWH 40mg/day (BMI <40) 80mg/day (BMI >40)	N=226 No LMWH	b.d.	8.2 ± 3.6 vs. 10.2 ± 4.1 p< 0.001	
3.	Shen 2020	E	N=120 LMWH 40 mg subcutaneously once daily and or ENX 40 mg twice a day	N=405 No LMWH	<b>Ogółem</b> 21.7 % vs 11.1%; OR= 2.21 1.30–3.77 <b>Stan lekki</b> <b>Stan ciężki</b> 2.4% vs 18.8%; OR= 0.11 (0.014–0.82) <b>Stan krytyczny</b> 37.7% vs 63.6%; OR= 0.34 (0.13–0.92)	-	-
4.	Ugur 2021	E	N= 253 LMWH (dawki zależne od stanu pacjenta)	N= 998 No LMWH		-	8.3% vs 4.3% OR= 1.965 (1.146; 3.369)
5.	Rentsch 2020	D	N= 3 627 (4 303 IPT-weighted) Heparyna - 30.2% LMWH - 69.2% DOAC - 0.7%	N= 670 (4273 IPT-weighted) No anticoagulation treatment	<b>30-dniowa</b> <b>30-dniowa IPT weight</b> HR= 0.73 (0.66-0.81) <b>szpitalna</b> <b>szpitalna IPT weight</b> HR=0.69 (0.61-0.77)	-	-
6.	Billett 2021	E	N= 2911 Apixaban (35%) ENX (29%) UFH (36%)	N=639 No anticoagulation treatment	<b>Apixaban – therapy</b> OR= 0.63 (0.42; 0.94) <b>Apixaban – prophylaxis</b> OR= 0.52 (0.33; 0.82) <b>ENX – therapy</b> <b>ENX – prophylaxis</b> OR= 0.50 (0.33; 0.77) <b>UFH – therapy</b> <b>UFH – prophylaxis</b> <b>UFH – prophylaxis high dose</b>	-	-
7.	Yethindra 2020	E	N=ND UFH treatment	N=ND	OR= 0.68 (0.48; 0.94)	-	-
8.	Shi 2020	E	LMWH ENX 4000 IU 1x dziennie i.h. Nadroparyna 4100 IU 1xdziennie i.h. LMWH 5000 IU 1x dziennie i.h. N = 21	SoC N = 21	b.d		
9.	Tang 2020	E	LMWH ENX 40-60 mg/dzień UFH 10 -15 tys. j/dzień N = 99	SoC N = 350	Pacjenci w skali SIC* ≥ 4 40,0% vs 64,2%, OR=0,372 (0,154;0,90), Pacjenci z D-dimer > 6x górna granica normy** 32,8% vs 52,4%, OR=0,442 (0,226; 0,865)		
10.	Ayerbe 2020	E	Heparyna b.d. N = 1734	Brak heparyny N = 285	13,96% vs 15.44% OR = 0,55 (0,37; 0,82)		
11.	Yormaz 2020	E	LMWH 4000 UI/dzień N = 48	SoC N = 48	b.d	7.2 (6.4 – 8.3) vs 9.6 (8.5 – 10.7), p <0.001	

### Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

W przypadku oceny leczenia przeciwzakrzepowe vs brak leczenia w 2 badaniach po skorygowaniu wyników (o płeć, wiek, choroby współistniejące, dodatkowe leczenie i ciężkość przebiegu) uzyskano i.s. zmniejszenie ryzyka zgonu na korzyść stosowania leczenia przeciwzakrzepowego o około 47 % (Albani 2020) oraz 45% (Ayerbe 2020). W przypadku wyników bez skorygowania w obu badaniach nie wystąpiła odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Wyniki badania Shen 2020 bez skorygowania wykazały istotną statystycznie różnicę na niekorzyść stosowania leków przeciwzakrzepowych (ponad dwukrotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zgonu w grupie interwencji), po skorygowaniu wyników o płeć, wiek, choroby współistniejące, dodatkowe leczenie i ciężkość przebiegu wystąpiła i.s. korzyść na rzecz zastosowania leków przeciwzakrzepowych (80% mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu w grupie interwencji).

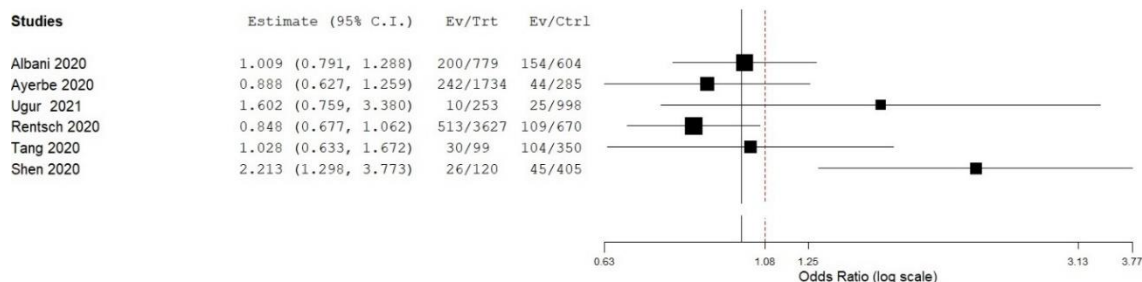
Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie ciężkości choroby, rodzajów leków przeciwzakrzepowych, schematów dawkowania i terapii stosowanych w ramach opieki standardowej, kryteriów kwalifikacji do badań, liczebności prób oraz okresu obserwacji, przeprowadzenie kumulacji wyników wszystkich badań wydaje się nieuprawnione.

Zidentyfikowano 3 badania, w których analizowano jeden rodzaj leku przeciwzakrzepowego – heparynę drobnocząsteczkową (Albani 2020, Shen 2020, Ugur 2020) i dla nich przeprowadzono kumulację wyników.

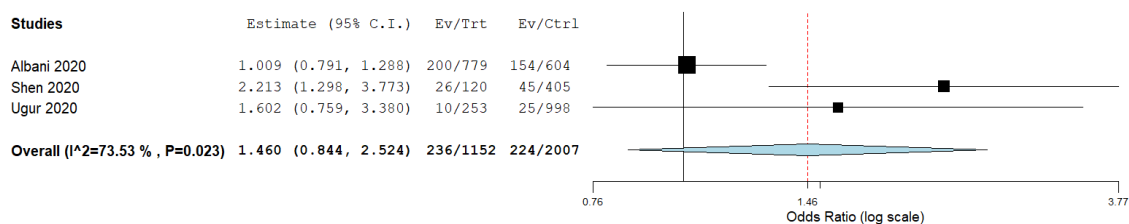
**Tabela 6. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności – leczenie przeciwzakrzepowe vs brak leczenia**

Badanie	Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
Albani 2020	200/779	154/604	OR= 1.009 (0.791–1.288)	E
			OR=0.53 (0.40-0.70)*	
Ayerbe 2020	242/1734	44/285	OR= 0,888 (0,627–1,259)	E
			OR = 0,55 (0,37–0,82)*	
Ugur 2021	10/253	24/998	OR= 1.602 (0.759–3.380)	E
Rentsch 2020	513/3627	109/670	OR=0.848 (0.677–1.062)	D
Tang 2020	30/99	104/350	OR= 1,028 (0,633–1,672)	E
Shen 2020	26/120	45/405	OR= 2.213 (1.298–3.773)	E
			OR=0.20 (0.09–0.46)*	

\*model skorygowany



**Rycina 1. Analiza badań w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności.**



Rycina 2. Analiza badań w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności – heparyna drobnocząsteczkowa vs brak leczenia

### 3.2. Heparyna drobnocząsteczkowa vs niefrakcjonowana

Zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w porównaniu do niefrakcjonowanej oceniano w 2 badaniach. (Kirkup 2021, Pawlowski 2021). Oba badania wykazały zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu w przypadku zastosowania heparyny drobnocząsteczkowej w porównaniu z niefrakcjonowaną:

- Kirkup 2021: śmiertelność dla populacji pierwotnych: 270/193 vs 390/1012 vs; OR = 0.258 (0.215; 0.309); śmiertelność szpitalna dla populacjach dopasowanych: 154/711 (22%) vs 268/733 (37%); OR= 0.480 (0.380; 0.606) oraz śmiertelność 28-dniowa dla populacji dopasowanych: 12/528 (2.3%) vs 44/463 (9.5%) OR= 0.221 (0.115; 0.425);
- Pawlowski 2021: śmiertelność całkowita dla populacjach pierwotnych (11 (2.5%) vs. 28 (17%), RR= 6.76 (3.39, 12.7)) i *po IPT- weighting* (2.7% vs. 14%, RR= 5.2 (2.5, 10.7)), śmiertelność 28-dniowa dla populacji pierwotnych (9/244 (3.7) vs. 20/118 (17), RR= 4.60 (2.13, 9.29)) i *po IPT- weighting* (3.7% vs. 16%, RR= 4.3 (1.8, 10.2)).

Wyniki na korzyść heparyny drobnocząsteczkowej uzyskano ponadto w zakresie:

- skrócenia pobytu pacjentów w szpitalu: 10.99 dni vs 13.33 dni ; p=0.005 (Kirkup 2021)
- skrócenia pobytu pacjentów na OIT: 10.7 vs 12.16; p=0.00008 (Kirkup 2021)
- zmniejszenia liczby pacjentów przeniesionych na OIT- Kirkup 2021: populacje pierwotne: 988/1936 vs 717/1009, OR= 0.424 (0.361; 0.499); porównanie populacji dopasowanych: 399/714 (56%) vs 481/732 (66%), OR=0.661 (0.534; 0.817); Pawlowski 2021 – populacja pierwotne: 88 (20%) vs. 50 (30%) RR= 1.51 (1.12, 2.03).

Tabela 7. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla porównania skuteczności heparyny drobnocząsteczkowej vs niefrakcjonowanej.

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka			
1.	Kirkup 2021 <sup>12</sup>	LMWH	b.d.	UFH	Zgon, długość pobytu w szpitalu, przeniesienie na OIT, długość pobytu na OIT	E
2.	Pawlowski 2021 <sup>13</sup>	LMWH	b.d.	UFH	Zgon, długość pobytu w szpitalu, przeniesienie na OIT, długość pobytu na OIT	E

W tabeli poniżej 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 8. Zestawienie badań dla porównania efektywności klinicznej leczenia heparyną drobnocząsteczkową vs heparyną niefrakcjonowaną

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Długość pobytu w szpitalu	Długość pobytu na OIT	Przeniesienie na OIT	
1.	Kirkup 2021	E	N= 2120 (778 matched)  LMWH	N= 1076 (778 matched)  Unfractionated heparin	<i>Unmatched:</i> 270/1939 vs 390/1012 OR = 0.258 (0.215; 0.309)^	<i>Unmatched</i> 10.99 vs 13.33 p=0.005	<i>Unmatched</i> 10.7 vs 12.16 p=0.00008	<i>Unmatched</i> 988/1936 vs 717/1009 OR= 0.424 (0.361; 0.499)^	
					<i>Matched</i> In hospital: 154/711 (22%) vs 268/733 (37%) OR= 0.480 (0.380; 0.606)^	<i>Matched</i>	<i>Matched</i>	<i>Matched</i> 399/714 (56%) vs 481/732 (66%) OR=0.661 (0.534; 0.817)	
					<i>Matched</i> 28-dniowa: 12/528 (2.3%) vs 44/463 (9.5%) OR= 0.221 (0.115; 0.425)^				
2.	Pawlowski 2021	E	N= 441 (96 matched)  LMWH - ENX	N= 166 (matched 96)  Unfractionated heparin	<b>Całkowita</b> <i>Unmatched</i> 11 (2.5%) vs. 28 (17%) OR=0.126(0.061; 0.260)	<b>28-dniowa</b> <i>Unmatched</i> 9/244 (3.7) vs. 20/118 (17) OR= 0.188 (0.083; 0,427)	<i>Unmatched</i>	<i>Unmatched</i>	<i>Unmatched</i> 88 (20%) vs. 50 (30%) RR= 1.51 (1.12, 2.03)
					<b>Całkowita</b> <i>Matched</i>	<b>28-dniowa</b> <i>Matched</i>	<i>Matched</i>	<i>Matched</i>	<i>Matched</i>
					<b>Całkowita</b> <i>IPT-weighted</i> 2.7% vs. 14% RR= 5.2 (2.5, 10.7)	<b>28-dniowa</b> <i>IPT-weighted</i> 3.7% vs. 16% RR= 4.3 (1.8, 10.2)	<i>IPT-weighted</i>	<i>IPT-weighted</i>	<i>IPT-weighted</i>

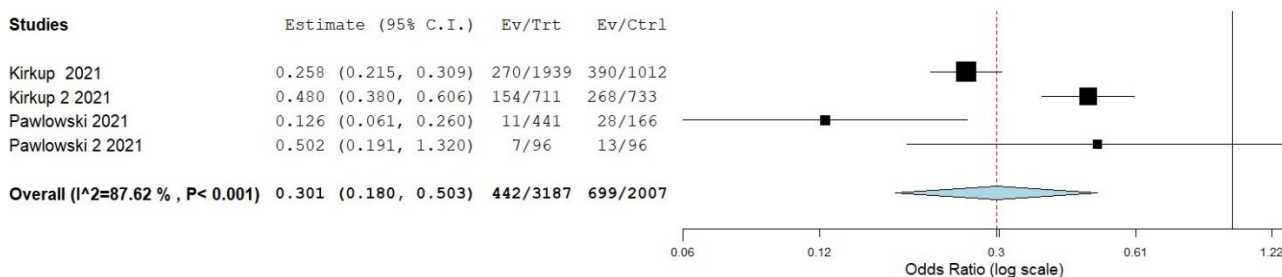
### Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

W badaniach Kirkup 2021 oraz Pawłowski 2021 wykazano i.s. różnicę na korzyść heparyny drobnocząsteczkowej w porównaniu z niefrakcjonowaną w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zgonu.

**Tabela 9. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności – heparyna drobnocząsteczkowa vs niefrakcjonowana leczenie przeciwzakrzepowe vs brak leczenia**

Badanie	Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
Kirkup 2021	270/1939	390/1012	OR= 0.258 (0.215–0.309)*	E
	154/711	268/733	OR= 0.480 (0.380–0.606)^	E
Pawłowski 2021	11/441	28/166	OR=0.126 (0.061–0.260)*	E
	7/96	13/96	OR= 0.502 (0.191–1.320)^	E

\*unmatched population; ^matched population



Rycina 3. Analiza badań w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności

### 3.3. Heparyna drobnocząsteczkowa vs fondaparinux

Skuteczność zastosowania heparyny drobnocząsteczkowej (ENX) w porównaniu z fondaparinuxem oceniano w dwóch badaniach: Cardillo 2021 oraz Russo 2021. W żadnym z nich nie wykazano korzyści w zakresie żadnej ze stosowanych interwencji w ocenianych punktach końcowych.

**Tabela 10. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności heparyny w COVID-19.**

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka			
1.	Cardillo 2021 <sup>14</sup>	ENX	40 mg / 60 mg raz dziennie	Fondaparinux 2.5 mg raz dziennie	Zgon, zakrzepica żył głębokich, powikłania zakrzepowe, zatorowość płucna	E
2.	Russo 2020 <sup>15</sup>	ENX	4,000 or 6,000 jedn. /dzień	Fondaparinux 2.5 mg raz dziennie	Zgon, zakrzepica żył głębokich, powikłania zakrzepowe, zatorowość płucna, ARDS, krwawienia	E

W tabeli poniżej 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 11. Zestawienie badań dla porównania efektywności klinicznej heparyny drobnocząsteczkowej vs fondaparinuxu**

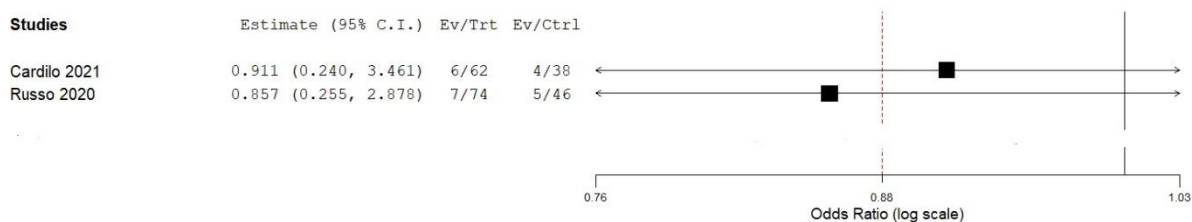
L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Zakrzepica żył głębokich	Zakrzepica żył	Zatorowość płucna	ARDS	Krwawienia
1.	Cardillo 2021	E	ENX 40 mg lub 60 mg 1xdz N = 62	Fondaparinux 2.5 mg 1xdz N = 38						
2.	Russo 2020	E	ENX 4,000 or 6,000 jedn./dz N = 74	Fondaparinux 2.5 jedn./dz N = 46						

**Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu**

W badaniach porównujących zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej oraz fondaparinuxu nie uzyskano i.s. różnic w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu.

**Tabela 12. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności – heparyna drobnocząsteczkowa vs fondaparinux**

Badanie	Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
Cardillo 2021	6/62	4/38	OR=0.911 (0.240– 3.46)	E
Russo 2020	7/74	5/46	OR= 0.86 (0.25– 2.88)	E



**Rycina 4. Analiza badań w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności**

### 3.4. Porównanie dawek leków przeciwzakrzepowych: profilaktyczna, pośrednia, terapeutyczna

**Wpływ zastosowanej dawki leków przeciwzakrzepowych na leczenie pacjentów z COVID-19** oceniano w 11 badaniach (6 obserwacyjnych: Helmes 2021, Lynn 2021, Martinelli 2021, Mennuni 2021, Canoglu 2020, Jonmaker 2020, 4 RCTs: INSPIRATION 2021, Zarychański 2021a, Zarychański 2021b Lemos 2020, Paolisso 2020).

W 3 badaniach z randomizacją (INSPIRATION 2021, Zarychański 2021a, Lemos 2020) porównujących wpływ dawki terapeutycznej względem profilaktycznej u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 nie wykazano znamienych różnic w zakresie żadnego z badanych punktów końcowych. W badaniu RCT Zarychański 2021b u pacjentów z umiarkowanym przebiegiem zastosowanie wyższej dawki leków przeciwzakrzepowych związane było ze zwiększeniem szansy na dłuższy czas bez wspomaganie czynności narządów: adjOR=1.29 (95%CI: 1.04; 1.61), oraz przeżycia do czasu wypisania ze szpitala bez wystąpienia poważnych zdarzeń zakrzepowych: adjOR=1.39 (95%CI: 1.02; 1.88).

Zmniejszenie śmiertelności na korzyść wyższej dawki leków przeciwzakrzepowych odnotowano w 4 badaniach obserwacyjnych:

- Martinelli 2021 (ENX): 9% vs 14%; HR= 0.48 (95%CI: 0.23–0.98);
- Canoglu 2020 (ENX): 18% vs 45%; OR= 0.267 (95%CI: 0.121; 0.589);
- Jonmaker 2020 (heparyna drobnocząsteczkowa: tinzaparin lub dalteparin): 5 (13.5) vs 26 (38.8); HR= 0.33 (95%CI: 0.13; 0.87);
- Paolisso 2020 (enoksyparyna): 4,5% vs 20,8% OR= 0,179 (95%CI: 0,064-0,505).

W 2 badaniach zastosowanie dawki terapeutycznej wykazało niekorzystny efekt w porównaniu do dawki profilaktycznej w zakresie śmiertelności. W badaniu Lynn 2021 śmiertelność szpitalna wśród chorych leczonych z powodu ciężkiego COVID-19 terapeutycznymi dawkami leków przeciwzakrzepowych wyniosła 34,8% w porównaniu z 15,2% u pacjentów otrzymujących dawki profilaktycznie AC [OR 3,42 (2,06; 5,67)]. W badaniu Mennuni 2021 zastosowanie wyższej dawki enoksyparyny wiązało się ze zwiększeniem ryzyka śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych niż w przypadku pacjentów, u których zastosowano dawkę profilaktyczną (19 (12.8) vs 11 (3.9); OR= 3.667 (95%CI: 1.696; 7.930)). Ponadto pacjenci, u których stosowano wyższą dawkę leku dłużej przebywali w szpitalu (17 dni (11–25) vs 13 dni (8–18); p< 0.001) częściej wymagali mechanicznej wentylacji (38 (25.5%) vs 15 (5.2%) OR=6.208 (95%CI: 3.283; 11.739)) oraz częściej występowała u nich żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (19 (12.8%) vs 3 (1.1%) OR=13.836 (95%CI: 4.023; 47.583)).

W dwóch badaniach zaobserwowano zmniejszenie występowania zatorowości płucnej (Helmes 2021: 3 (4.2) vs 22 (20.4) OR=0.172 (0.050; 0.600)) oraz występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (Helmes 2021: 15 (21.1%) vs 42 (38.9%), OR=0.421 (95%CI: 0.211; 0.838); Jonmaker 2020: wysoka dawka- 1 (2.7%) vs średnia dawka- 9 (18.8%) vs niska dawka- 12 (17.9%) p= 0.04)) w przypadku pacjentów u których zastosowano wyższą dawkę heparyny drobnocząsteczkowej.

W Tabeli 14 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 13. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności heparyny w COVID-19.

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka			
1.	<b>INSPIRATION 2021</b> <sup>16</sup>	LMWH- ENX UFH Dawka pośrednia	ENX 1mg/kg /dzień ENX 0.6 mg/kg 2xdziennie ENX 0.5 mg/kg /dzień UFH 10000 jedn. 2xdziennie	ENX 40 mg /dzień ENX 30 mg /dzień UFH 5000 jedn. 2xdziennie Dawka profilaktyczna	Punkt złożony: ostra żylna chorobą zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica tętnicza, ECMO, zgonem z jakiegokolwiek przyczyny, śmiertelność, dni wolne od wentylacji mechanicznej, powikłania zakrzepowo-zatorowe, krwawienia	E
2.	<b>Zarychański 2021a</b> <sup>17</sup>	LMWH UFH	-	Dawka profilaktyczna	Dni bez wspomaganie czynności narządów, przeżycie do wypisu ze szpitala, zdarzenia zakrzepowe, wystąpienie krwawień	E
3.	<b>Zarychański 2021b</b> <sup>18</sup>	LMWH UFH Dawka terapeutyczna	-	Dawka profilaktyczna 71.7% Dawka pośrednia 26.5%	Dni bez wspomaganie funkcji narządów, przeżycie do wypisu, przeżycie bez wsparcia narządów, przeżycie bez intubacji, przeżycie bez zakrzepicy, przeżycie bez krwawień	E
4.	<b>Helmes 2021</b> <sup>19</sup>	LMWH-ENX Dawka terapeutyczna	100 IU/kg/12 h SC na podstawie m.c., nie więcej niż 10,000 IU/12 h lub UFH 500 IU/kg/24h	LMWH-ENX dawka profilaktyczna 6000 IU/12 h SC u osób otyłych lub UFH 200 IU/kg/24 h	Zgon, zatorowość płucna, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe,	E
5.	<b>Lynn 2021</b> <sup>20</sup>	Dawka terapeutyczna AC	1 mg/kg dwa razy dziennie lub 1.5 mg/kg dziennie podskórnie ENX i DOAC	Profilaktyczna dawka AC	Zgon	E
6.	<b>Martinelli 2021</b> <sup>21</sup>	ENX wysoka dawka	Na OIT 1 mg/kg 2xdziennie, na OIT 0.7 mg/kg 2x dziennie, na oddziałach <i>low intensity of care</i> 1 mg/kg dziennie.	ENX standardowa dawka (40 mg dziennie do 60 mg dziennie u osób otyłych)	Zgon, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, krwawienia	E
7.	<b>Mennuni 2021</b> <sup>22</sup>	Wysoka dawka ENX	> 4000 IU dziennie	ENX dawka standardowa (40 mg dziennie do 60 mg dziennie u osób otyłych)	Zgon, długość pobytu w szpitalu, potrzeba wentylacji mechanicznej, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, krwawienia	E
8.	<b>Canoglu 2020</b> <sup>23</sup>	LMWH (ENX) Dawka terapeutyczna	1 mg/kg 2xdziennie	LMWH (ENX) Dawka profilaktyczna (0.5 mg/kg t dwa razy dziennie)	Zgon	E
9.	<b>Jonmaker 2020</b> <sup>24</sup>	Wysoko dawkowa profilaktyka Średnio dawkowa profilaktyka	LMWH: (≥ 175 IU/kg m.c. tinzaparin lub ≥ 200 IU/kg m.c. dalteparin) LMWH: 4500 IU but < 175 IU/kg m.c. tinzaparin lub > 5000 IU < 200 IU/kg m.c. dalteparin	Nisko dawkowa profilaktyka (LMWH: 2500–4500 IU, tinzaparin lub 2500–5000 IU dalteparin)	Zgon, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, krwawienia	E
10.	<b>Lemos 2020</b> <sup>25</sup>	Dawka terapeutyczna ENX	1 mg/kg 0.75 mg/kg	Dawka profilaktyczna UFH (5 osób) 5000 IU (< 120 kg) i 7500 IU (> 120 kg) LMWH (5 psób) 40 mg (< 120 kg) i 40 mg (> 120 Kg)	Zgon, długość pobytu w szpitalu, potrzeba wentylacji mechanicznej, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, krwawienia	E
11.	<b>Paolisso 2020</b> <sup>26</sup>	LMWH ENX	40-60mg 2xdziennie	LMWH ENX 40-60 mg raz dziennie	Śmierć z jakiegokolwiek przyczyny, przyjęcie na OIT, intubacja, długość pobytu w szpitalu	E



Tabela 14. Zestawienie badań porównujących dawki (profilaktyczna, terapeutyczna lub pośrednia) leków przeciwzakrzepowych.

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Długość pobytu w szpitalu	Mechaniczna wentylacja	Zatorowość płucna	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Krwawienia
1.	INSPIRATION 2021	E	Intermediate dose anticoagulation ENX 1mg/kg Daily ENX 0.6 mg/kg twice daily ENX 0.5 mg/kg Daily <sup>2</sup> UFH 10000 units twice daily N=276	Standard prophylaxis dose anticoagulation ENX 40 mg Daily ENX 30 mg Daily UFH 5000 units twice daily N=286						
2.	Zarychański 2021a	E	Therapeutic-dose anticoagulation with heparin (LMWH or unfractionated heparin N=529	Usual care pharmacological thromboprophylaxis N=545						
3.	Zarychański 2021b	E	Therapeutic-dose anticoagulation with heparin (LMWH or unfractionated heparin N=1181	Usual care pharmacological thromboprophylaxis (71.7% low-dose and 26.5% intermediate-dose) N=1050						
4.	Helmes 2021	E	Therapeutic Group LMWH-ENX 100 IU/kg/12 h SC based on actual weight, without exceeding 10,000 IU/12 h or UFH 500 IU/kg/24 h N = 71	Prophylactic Group LMWH-ENX 6000 IU/12 h SC in obese patients or unfractionated heparin UFH 200 IU/kg/ 24 h N = 108				3 (4.2) vs 22 (20.4) OR=0.172 (0.050; 0.600) <sup>^</sup>	Thromboembolic complications 15 (21.1) vs 42 (38.9) OR=0.421 (0.211; 0.838) <sup>^</sup>	
5.	Lynn 2021	E	Therapeutic AC (1 mg/kg twice a day or 1.5 mg/kg daily subcutaneous ENX, and direct oral anticoagulants) N = 152	Prophylactic AC N = 250	Hospital mortality, unadjusted 34.8 vs 15.2% OR= OR 3.42 (2.06, 5.67)]. <sup>^</sup> p= 0.001					
					Hospital mortality, adjusted for disease severity / D-dimer level / intubation					
6.	Martinelli 2021	E	ENX high dosage (Patients in the ICU received 1 mg/kg twice daily, those in high-intensity of care wards 0.7 mg/kg twice daily and those in low intensity of care wards 1 mg/kg daily.)	ENX standard dosage (40 mg daily increased to 60 mg daily in obese) N = 151	9% vs 14% HR= 0.48 (0.23–0.98) HR* = 0.36 (0.18–0.76)					

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Długość pobytu w szpitalu	Mechaniczna wentylacja	Zatorowość płucna	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Krwawienia
			N = 127							
7.	Mennuni 2021	E	Higher dose ENX > 4000 IU daily N = 149	Prophylactic dose ENX 4000 IU daily N = 287	All-cause death 17 (11-25) vs 13 (8-18) p< 0.001  Cardiovascular death 19 (12.8) vs 11 (3.9) OR= 3.667 (1.696; 7.930)^	17 (11-25) vs 13 (8-18) p< 0.001	38 (25.5) vs 15 (5.2) OR=6.208 (3.283; 11.739)^		Venous thromboembolism 19 (12.8) vs 3 (1.1) OR=13.836(4.023; 47.583)^	
8.	Canoglu 2020	E	LMWH (ENX) therapeutic dose (1 mg/kg twice daily) N = 48	LMWH (ENX) prophylactic dose (0.5 mg/kg twice daily) N = 48	10 (18) vs 44 (45) OR= 0.267 (0.121; 0.589)^					
9.	Jonmaker2020	E	High dose thromboprophylaxis (LMWH: $\geq$ 175 IU/kg of body weight tinzaparin or $\geq$ 200 IU/kg of body weight dalteparin) N=37	Medium dose thromboprophylaxis (LMWH: 4500 IU but < 175 IU/kg of body weight tinzaparin or > 5000 IU but < 200 IU/kg of body weight dalteparin) N=48	Low dose thromboprophylaxis (LMWH: 2500-4500 IU, tinzaparin or 2500-5000 IU dalteparin) N=67	High dose vs Low dose 5 (13.5) vs 26 (38.8) HR= 0.33 (0.13; 0.87) HR1= 0.33 (0.13; 0.87) HR2= 0.30 (0.11; 0.81)  Medium dose vs Low dose			1 (2.7) vs 9 (18.8) vs 12 (17.9)  p= 0.04	
10.	Lemos 2020	E	Terapeutyczna ENX 1 mg/kg 0.75 mg/kg N=10	Prophylactic anticoagulation UFH (5 patients) 5000 IU (< 120 kg) and 7500 IU (> 120 kg) LMWH (5 osób) 40 mg (< 120 kg) i 40 mg (> 120 Kg) N=10						
11.	Paolisso 2020	E	LMWH ENX 40-60mg 2x dziennie N = 89	LMWH ENX 40-60mg 1x dziennie N = 361	4,5% vs 20,8% OR= 0,179 (0,064-0,505) p = 0.001					

### Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

Wśród badań porównujących zastosowanie dawki, w trzech badaniach wykazano i.s. zmniejszenie ryzyka zgonu pacjentów leczonych wyższą dawką leków przeciwzakrzepowych w porównaniu z dawką profilaktyczną o około 73% (Canoglu 2020) , 75% (Jonmarker 2020) oraz 82% (Paolisso 2020). Jedno badanie wykazało prawie trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia zgonu u pacjentów u których stosowano wyższą dawkę leków przeciwzakrzepowych (enoksyparyna lub DOAC) (Lynn 2021), po dopasowaniu populacji w grupie interwencji i kontroli wyniki były nieistotne statystycznie.

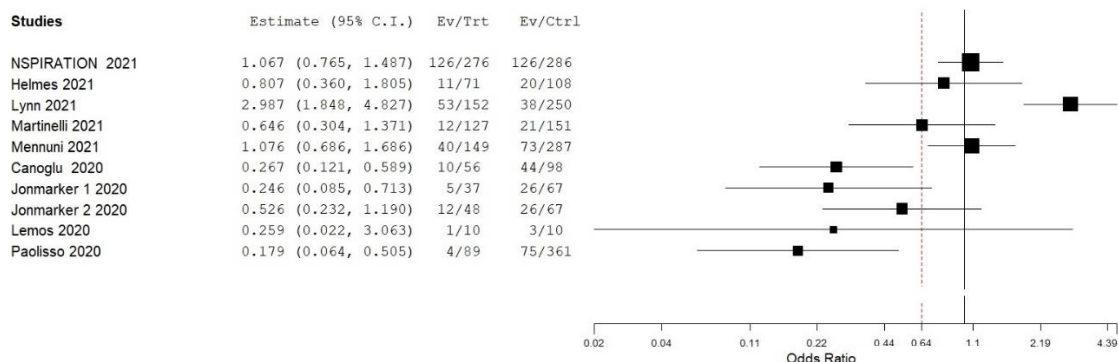
Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie ciężkości choroby, rodzajów leków przeciwzakrzepowych, schematów dawkowania i terapii stosowanych w ramach opieki standardowej, kryteriów kwalifikacji do badań, liczebności prób oraz okresu obserwacji, przeprowadzenie kumulacji wyników wszystkich badań wydaje się nieuprawnione.

Zidentyfikowano jednak 5 badań, w których analizowano jeden rodzaj leku przeciwzakrzepowego – heparynę drobnocząsteczkową (Martinelli 2021, Mennuni 2021, Canoglu 2020, Jonmarker 2020, Paolisso 2020) i dla nich przeprowadzono kumulację wyników.

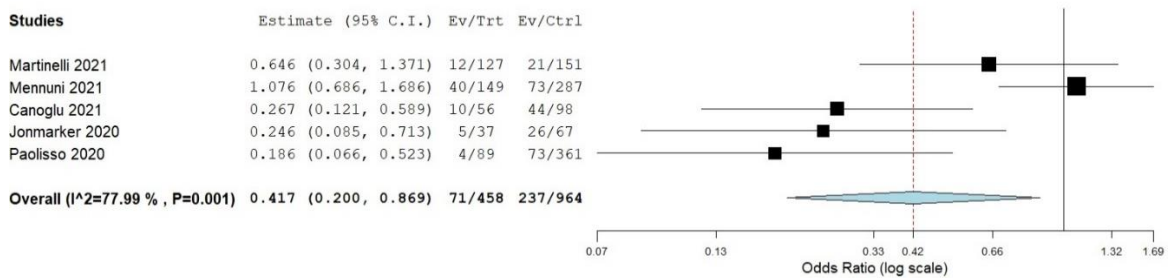
Tabela 15. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności – dawka terapeutyczna vs profilaktyczna

Badanie	Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
INSPIRATION 2021	126/276	126/286	OR=1.067 (0.765; 1.487)	E
Helmes 2021	11/71	20/108	OR=0.807 (0.360– 1.805)	E
Lynn 2021	53/152	38/250	<b>OR= 2.987 (1.848– 4.827)</b>	E
Martinelli 2021	12/127	21/151	OR = 0.646 (0.304–1.371)	E
Mennuni 2021	40/149	73/287	OR= 1.076 (0.686– 1.686)	E
Canoglu 2020	10/56	44/98	<b>OR= 0.267 (0.121– 0.589)</b>	E
Jonmarker 2020	5/37	26/67	<b>OR= 0.246 (0.085– 0.713)*</b>	E
	12/48	26/67	OR= 0.526 (0.232– 1.190)**	E
Lemos 2020	1/10	3/10	OR= 0.259 (0.022–3.063)	E
Paolisso 2020	4/89	75/361	<b>OR= 0.179 (0.064- 0.505)</b>	E

\*high dose vs low dose; \*\*medium dose vs low dose



Rycina 5. Analiza badań w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności – wszystkie badania



Rycina 6. Analiza badań w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności – różne dawki heparyny drobnocząsteczkowej

### 3.5. Zastosowanie leków przeciwzakrzepowych przed zachorowaniem na COVID-19

**Wpływ stosowania leczenia przeciwzakrzepowego (różne grupy leków) przed zachorowaniem na COVID-19 na przebieg i ciężkość choroby** analizowano w trzech badaniach retrospektywnych. Ryzyko zgonu oceniano w dwóch z nich, w obu wykazano korzyść na rzecz grupy kontrolnej (braku zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego przed zachorowaniem na COVID-19):

- Zhou 2021 (populacja ogólna: 67 (12.61%) vs. 50 (4.70%) OR= 2.923 (1.994; 4.284); subpopulacja: 21 (12.96%) vs. 6 (1.85%) OR= 7.894 (3.118; 19.981)),
- Schiavone 2020 (29 (44.6%) vs. 154 (19.8%) OR=3.269 (1.944; 5.498)).

W obu badaniach oceniano interwencje w zakresie złożonego punktu końcowego. W badaniu Zhou 2021 złożony punkt końcowy definiowany jako przeniesienie na OIT/ intubacja / zgon, występował częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (60 (37.03%) vs. 16 (4.93%) HR = 8.88 (5.11; 15.43)). Natomiast w publikacji Flam 2020 było to przyjęcie na OIT lub zgon i w tym przypadku nie zanotowano i.s. różnic między grupami.

Oceniano również konieczność przeniesienia pacjenta na OIT. W badaniu Zhou 2021 przeniesiono na OIT więcej osób z grupy badanej niż z grupy kontrolnej (39 (24.07%) vs. 10 (3.08%) OR=9.956 (4.820; 20.564)).

Kolejnymi ocenianymi punktami końcowymi była konieczność zastosowania wentylacji:

- nieinwazyjnej (Schiavone 2020) – wynik na niekorzyść grupy badanej (31 (47.7%) vs. 257 (33%) OR=1.852 (1.113; 3.081)),
- inwazyjnej (Zhou 2021) – wynik na niekorzyść grupy badanej (37 (22.83%) vs. 1 (0.30%) OR= 3.490 (2.980; 4.086)).

Badania włączone do przeglądu są głównie retrospektywnymi analizami o licznych ograniczeniach (np. i.s. różnice pomiędzy grupami w badaniu mogące wpływać na wynik, duża różnica w liczebności grup, braki danych o leczeniu lub stanie ciężkości pacjentów) co należy uwzględnić podczas analizy wyników opracowania. Jedyne RCT włączone do przeglądu charakteryzowało się małą wielkością próby (20 pacjentów w badaniu) i nie miało wystarczającej mocy, aby ocenić różnicę w śmiertelności między dwiema grupami.

**Tabela 16. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności heparyny w COVID-19.**

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka			
1.	<b>Flam 2020</b> <sup>27</sup>	DOAC przed zachorowaniem na COVID-19	b.d.	Brak DOAC przed zachorowaniem na COVID-19	Złożony punkt końcowy, hospitalizacja z powodu COVID-19	E
2.	<b>Schiavone 2020</b> <sup>28</sup>	OAC przed hospitalizacją 33,8% - antagoniści wit. K 66,2% - DOAC	b.d.	Brak OAC przed hospitalizacją	Zgon, długość pobytu w szpitalu, przeniesienie na OIT, potrzeba wentylacji nieinwazyjnej	E
3.	<b>Zhou 2021</b> <sup>29</sup>	Leki przeciwzakrzepowe/ przeciwplatekcyjne przed zachorowaniem na COVID-19 (subpopulacja + leki przeciwwirusowe podczas choroby)	b.d.	Brak leków przeciwzakrzepowych/ przeciwplatekcyjnych przed zachorowaniem na COVID-19 (subpopulacja + leki przeciwwirusowe podczas choroby)	Zgon, złożony punkt końcowy, przeniesienie na OIT, potrzeba wentylacji inwazyjnej	E

W tabeli poniżej 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 17. Zestawienie badań oceniających zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego przed zachorowaniem na COVID-19 / brak leczenia

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Złożony punkt końcowy	Hospitalizacja z powodu COVID-19	Długość pobytu w szpitalu	Przeniesienie na OIT	Wentylacja nieinwazyjna	Wentylacja inwazyjna
1.	Flam 2020	E	N= 103 703 DOAC przed zachorowaniem na COVID-19	Brak DOAC przed zachorowaniem na COVID-19 N= 355 699 (chorzy z chorobami układu krążenia) N= 36 875 (subpopulacja chorych z migotaniem przedsionków)	b.d.	Przyjęcie na OIT lub zgon	-	-	-	-	-
2.	Schiavone 2020	E	N= 65 OAC przed hospitalizacją 33,8% - antagonistami wit. K 66,2% - DOAC	N= 779 Brak OAC przed hospitalizacją	29 (44,6%) vs. 154 (19,8%) OR=3,269 (1,944; 5,498)	-	-	-	-	31 (47,7%) vs. 257 (33%) OR=1,852 (1,113; 3,081)	-
3.	Zhou 2021	E	N <sub>1</sub> = 531 (531 matched) Leki przeciwzakrzepowe/przeciwpłytkowe przed zachorowaniem na COVID-19	N <sub>1</sub> = 3914 (1062 matched) Brak leków przeciwzakrzepowych/przeciwpłytkowych przed zachorowaniem na COVID-19	Matched 67 (12,61%) vs. 50 (4,70%) OR= 2,923 (1,994; 4,284) <sup>^</sup>	Przeniesienie na OIT/ intubacja / zgon Matched 168 (31,63%) vs 66 (6,21%) HR = 5,19 (3,9; 6,9)	-	-	Matched 84 (15,81%) vs. 12 (1,12%) OR= 16,443 (8,891; 30,411) <sup>^</sup>	-	Matched 94 (17,70%) vs. 8 (0,75%) OR= 3,144 (2,854; 3,465) <sup>^</sup>
			Subpopulacja: N <sub>2</sub> = 162 (162 matched) Leki przeciwzakrzepowe/przeciwpłytkowe przed zachorowaniem na COVID-19 + leki przeciwwirusowe podczas choroby	Subpopulacja: N <sub>2</sub> = 902 (324 matched) Brak leków przeciwzakrzepowych/przeciwpłytkowych przed zachorowaniem na COVID-19+ leki przeciwwirusowe podczas choroby	Matched 21 (12,96%) vs. 6 (1,85%) OR= 7,894 (3,118; 19,981) <sup>^</sup>	Przeniesienie na OIT/ intubacja / zgon Matched 60 (37,03%) vs. 16 (4,93%) HR = 8,88 (5,11; 15,43)	-	Matched 39 (24,07%) vs. 10 (3,08%) OR=9,956 (4,820; 20,564) <sup>^</sup>	-	Matched 37 (22,83%) vs. 1 (0,30%) OR= 3,490 (2,980; 4,086) <sup>^</sup>	

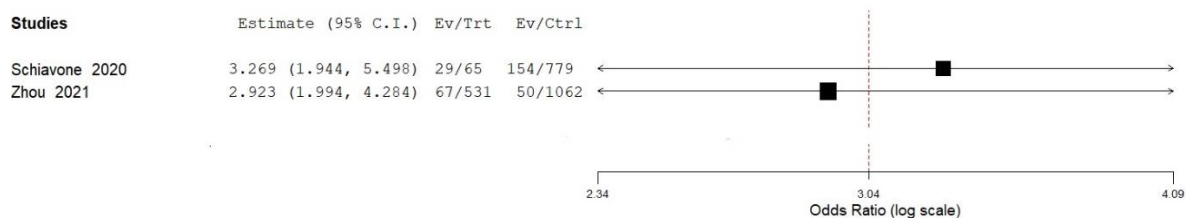
### Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

W obu badaniach oceniających zastosowanie leków przeciwzakrzepowych przed zachorowaniem na COVID-19 wykazano około 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zgonu w porównaniu do pacjentów którzy takiego leczenia wcześniej nie otrzymywali.

Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie ciężkości choroby, rodzajów leków przeciwzakrzepowych, schematów dawkowania i terapii stosowanych w ramach opieki standardowej, kryteriów kwalifikacji do badań, liczebności prób oraz okresu obserwacji, przeprowadzenie kumulacji wyników wszystkich badań wydaje się nieuprawnione.

Tabela 18. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności – antykoagulanty stosowane przed zachorowaniem

Badanie	Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
Schiavone 2020	29/65	154/779	OR=3.269 (1.9445– 498)	E
Zhou 2021	67/531	50/1062	OR= 2.923 (1.994– 4.284)	E



Rycina 7. Analiza badań w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności

## Wyniki badań wtórnych

Do przeglądu Abdel-Maboud 2020 włączono 8 badań (5 retrospektywnych, 1 nierandomizowane, 2 seria kolejnych przypadków), o łącznej licznie pacjentów 2946. W metaanalizie uwzględniono 5 badań, obejmującej łącznie 2772 pacjentów (grupa otrzymująca profilaktycznie heparynę n = 2006 pacjentów vs. grupa kontrolna n = 766 pacjentów).

Połączony współczynnik ryzyka śmiertelności nie był korzystniejszy dla żadnej z dwóch grup (RR 0,96, 95% CI 0,807; 1,147).

Stosowanie profilaktycznie heparyny nie wpłynęło znacząco na zmniejszenie lub wzrost wskaźników śmiertelności u pacjentów z COVID-19 w stanie umiarkowanym (RR=0,87; 95% CI 0,69-1,10) lub ciężkim COVID-19 (RR=1,09; 95% CI 0,835-1,433).

Dawki heparyny wahały się od 40 do 60 mg lub 4000–8000 IU b.i.d - w zależności od BMI, niektóre doniesienia obejmowały dodatkową podgrupę 10 000–15 000 j./dobę. Aby odróżnić niską dawkę profilaktyczną od wysokiej dawki stosowanej profilaktycznie wykonano analizę podgrup i forest plot, które nie wykazały żadnej istotnej różnicy ( $I^2=0\%$ ,  $p=0,736$ ).

Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia przeglądu. Do analizy włączono głównie badania retrospektywne z niewielką wielkością próby, która potencjalnie obejmuje błąd selekcji (ang. *selection bias*) oraz obecność czynników zakłócających (ang. *confounding bias*).

Wg autorów obecne dowody nie są wystarczające, aby potwierdzić rolę stosowania profilaktycznie heparyny w zmniejszeniu śmiertelności wśród pacjentów z COVID-19. Jednak pozytywny efekt stosowania profilaktycznie heparyny wydaje się korzystniejszy u pacjentów z umiarkowanymi objawami z D-dimerem > 3 µg / l, liczbą płytek > 100 × 10<sup>9</sup> /L i PT <14 s; niezależnie od chorób współistniejących, płci czy wieku.

**Tabela 19. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz badań wtórnych włączonych do analizy**

Badanie	AOTMiT	Abdel-Maboud 2020 <sup>30</sup>
Ayerbe 2020	+	+
Gil 2020	-	+
Liu 2020	-	+
Paolisso 2020	+	-
Pavoni 2020	+	-
Shi 2020	+	+
Tang 2020	+	+
Yormaz 2020	+	-



ANEKS

Tabela 20. Opis metodyki i wyników badania Albani 2020

Albani 2020					
Thromboprophylaxis with ENX is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Retrospective cohort study Country: Italy Duration of the study: 20.02.2020 - 10.05.2020	N=1403 Patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and either moderate or severe COVID-19 disease <u>Inclusion criteria:</u> Patients were included in the study if they were admitted to the hospital and if real time reverse transcription polymerase chain reaction from a nasopharyngeal swab or bronchoalveolar lavage resulted positive for SARS-CoV-2. <u>Exclusion criteria:</u> age less than 18 years, or being still admitted to hospital so that a definitive outcome was not available at the time of analysis.	Ni=799  ENX at least once during the hospitalization The median dose of ENX: 40 (40-80 mg) per day the duration of therapy: 6 (3-9) days. The first dose was administered 1 day (0-3) after hospital admission.	Nk=604  did not receive ENX	– the absence of randomization makes impossible to exclude the presence of bias or unmeasured confounders.	
	Age (years)	69 (60-77)	72 (59.8-80)		
	Male, n (%)	545 (68.2)	379 (62.7)		
	Diabetes, n (%)	174 (21.8)	115 (19)		
	Hypertension, n (%)	287 (35.9)	212 (35.1)		
	BMI (kg*m-2)	16 (12%)	26 (23-28)		
Results					
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event	Follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
In-hospital mortality, N (%)	-	200 (25)	154 (25.5)	OR=0.53 (0.40-0.70)* p=0.98	-
ICU admission, N (%)		72 (10.4)	74 (11)	OR=0.48 (0.32-0.69)* p=0.79	-
Hospital length of stay, days		9 (6-15)	5 (3-7)	OR=1.45 (1.36-1.54)*	-
Thrombotic events		Prophylactic: 12/487 Therapeutic: 51/312	13/604	p<0.001	
<b>Author's conclusion: This study shows that treatment with ENX during hospital stay is associated with a lower death rate and, while results from randomized clinical trials are still pending, this study supports the use of thromboprophylaxis with ENX in all patients admitted for COVID-19. Moreover, when ENX is used on the wards, it reduces the risk of Intensive Care Unit admission.</b>					

\* Results of adjusted analysis; \*\* Thrombotic (pulmonary embolism, venous thromboembolism, acute myocardial infarction and cerebral infarction) events were more frequent in the ENX group (p <0.001) and hemorrhagic events were not significantly different between the two cohorts, as summarized in Table 3.

Tabela 21. Opis metodyki i wyników badania Arslan 2020

Arslan 2020						
The effectiveness of early anticoagulant treatment in Covid-19 patients						
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations	
Retrospective cohort study Country: Turkey Duration of the study: 18.02.2020 – 03.05.2020	N=413 hospitalized Covid-19 patients  <u>Inclusion criteria:</u> • >18 year • >4 day hospitalized • Available fail of treatment <u>Exclusion criteria:</u> • Hospitalized directed to ICU • <18 year • <4 day hospitalized • Fail not available • Having chronic renal insufficiency • Treated with oral anticoagulants		N=187 LMWH-treated The patients having a serum d-dimer level lower than 1 mg/ml was defined as low risk group. In this group, the recommended LMWH (i.e. ENX) dosage was 40mg/day for the patients having lower than 40 kg/m2 of body mass index (BMI) and 80 mg/day for the ones having higher than 40 kg/m2 of BMI. The patients having a serum d-dimer level higher than 1 mg/ml or having the severe disease symptoms were defined as high risk group. The recommended anticoagulant treatment for high-risk patients was using 0.5 mg/kg/12-hour dosage of LMWH during hospitalization, and continuation of the anticoagulant treatment for a month after discharge from hospital.	N=226  LMWH-untreated	– unavailability critical care score assigned during admission – no evaluation of the initial disease severity	
	Age (years), median (IQR)		53.4_17.9	48.4_15.4		
	Sex male/female		101/86	103/123		
	Hypertension, n (%)		46 (60.5%)	30 (39.5%)		
	Diabetes Mellitus, n (%)		24 (57.1%)	18 (42.9%)		
	COPD, n (%)		14 (53.8%)	12 (46.2%)		
	Coronary artery disease, n (%)		9 (70.4%)	8 (29.6%)		
Results						
Outcome			Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period, (days)	Relative parameter (95%CI)			Absolute parameter	
D-Dimer, mg/ml	admission	-	1.00 ± 1.17	1.16 ± 3.19	-	-
	discharge		0.75 ± 1.15	0.81 ± 1.33	p=0.719 <sup>a</sup> p=0.001 <sup>b</sup> p=0.459 <sup>c</sup>	-
Platelets x103/ IL	admission		226.06 ± 84.69	206.61 ± 62.0	-	-
	discharge		288.96 ± 114.67	277.45 ± 90.0	p= 0.635 <sup>a</sup> p= <0.0001 <sup>b</sup> p= <0.0001 <sup>c</sup>	-
Transfer to ICU			0/187	6/226	OR=0.09 (0.005; 1.616) <sup>^</sup>	-
Length of Hospital Stay			8.2 ± 3.6 (median:7; 4 to 22 days)	10.2 ± 4.1 (median: 10; 4 to 26 days)	p<0.001	-

**Author's conclusions: Early anticoagulant treatment with relatively higher doses of LMWH may improve the clinical outcome of Covid-19 patients and shorten the length of hospital stay.**

<sup>a</sup> intervention vs control; <sup>b</sup> admission vs discharge intervention; <sup>c</sup> admission vs discharge control; <sup>^</sup>Agency's own calculations

Tabela 22. Opis metodyki i wyników badania Shen 2020

Shen 2020						
The Association of Low Molecular Weight Heparin Use and In-hospital Mortality Among Patients Hospitalized with COVID-19						
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations	
Retrospective observational study  (propensity score weighting)  Country: China, Wuhan  Duration of the study: 26.01.2020 – 26.03.2020	N= 525  <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• age ≥ 18 years</li> <li>• COVID-19 confirmed by qualitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-RNA) tests on a nose/throat swab</li> </ul> <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with platelet count &lt;30 × 10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>; high risk of major bleeding</li> <li>• Patients hemodialysis or continuous renal replacement therapies</li> <li>• Recipients of organ transplantation</li> <li>• Patients with incomplete medical records</li> </ul>		N <sub>i</sub> = 120  LMWH (for 7 days or longer) 40 mg subcutaneously (SC) once daily and or ENX 40 mg twice a day	N <sub>k</sub> =405  No LMWH	– no specific data on the pharmacotherapy used in patients. – the study was limited to patients who were hospitalized with COVID-19 in Wuhan – the limited population size of subgroup studies suggested that further more extensive studies are needed – the study did not have the metrics to examine the dose difference of LMWH use between prophylactic and therapeutic doses – authors did not examine the regular heparin use in our study and excluded patients treated with NOAC or heparin, with a limited number of patients (n = 12) in the preliminary population pool.	
	Mild /moderate, n (%)		12 (10)	239 (59.01)		
	Severe, n (%)		41 (34.17)	144 (35.56)		
	Critical, n (%)		67 (55.83)	22 (5.43)		
	Age (years), median		70	63		
	Sex, male, n (%)		67 (55.83)	192 (47.41)		
	Hypertension, n (%)		64 (53.33)	132 (32.59)		
	Diabetes, n (%)		29 (24.17)	64 (15.8)		
	COPD, n (%)		5 (4.17)	24 (5.93)		
	Coronary heart disease, n (%)		18 (15)	37 (9.14)		
	Tumor, n (%)		1 (0.83)	8 (1.98)		
	Antiviral treatment, n (%)		108 (90.00)	166 (40.99)		
	Immunological treatment, n (%)		76 (63.33)	95 (23.46)		
Results						
Outcome		Follow up period (days)	Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event					Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter
<b>In-hospital mortality, n (%)</b>						
Overall	Unadjusted	>7	26/120 (21.7%)	45/405 (11.1%)	OR= 2.21 1.30–3.77	-
	Adjusted, Unweighted*	>7	-	-	OR=0.20 (0.09–0.46)	-
	Adjusted, Weighted*	>7	-	-	OR=0.18 (0.10–0.30)	-
Mild/moderate	Unadjusted	>7	0/12 (0%)	4/239 (1.7%)	OR= N/A, p= 1.0	-
	Adjusted, Unweighted*	>7	-	-	OR= N/A, p= 1.0	-
	Adjusted, Weighted*	>7	-	-	OR= N/A, p= 1.0	-
Severe	Unadjusted	>7	1/41 (2.4%)	27/144 (18.8%)	OR= 0.11 (0.014–0.82)	-

Shen 2020						
	Adjusted, Unweighted*	>7	-	-	OR= 0.08 (0.01–0.62)	-
	Adjusted, Weighted*	>7	-	-	OR=0.07 (0.02–0.23)	-
Critically ill	Unadjusted	>7	25/67 (37.3%)	14/22 (63.6%)	OR= 0.34 (0.13–0.92)	-
	Adjusted, Unweighted*	>7	-	-	OR=0.32 (0.10–0.996)	-
	Adjusted, Weighted*	>7	-	-	OR=0.315 (0.15–0.65)	-
Major bleeding events, n (%)		>7	2	1	-	-
<b>Author's conclusions: Among hospitalized COVID-19 patients, LMWH use was associated with lower all-cause in-hospital mortality than non-LMWH users. The survival benefit was particularly significant among more severely ill patients.</b>						

\* Adjusted in-hospital mortality rate compared by LMWH versus non-LMWH, before and after propensity score weighting, respectively. Adjusting for age, sex, comorbidities, in-hospital medications (antiplatelet therapy), and severity classification.

Tabela 23 Opis metodyki i wyników badania Ugur 2020

Ugur 2021					
Aggressive thromboprophylaxis improves clinical process and decreases the need of Intensive Care Unit in Covid-19					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Retrospective cohort study Country: Turkey Duration of the study: 12.03.2020 – 17.04.2020	N= 1 251 <u>Inclusion criteria:</u> • patients who had been hospitalized with the diagnosis of COVID-19 in the hospital <u>Exclusion criteria:</u> • patients hospitalized in the intensive care unit (ICU) at the admission • age < 18 years	N <sub>i</sub> = 253 LMWH (Low molecular weight heparine) +SoC	N <sub>k</sub> = 998 No LMWH + SoC	- disproportion of the number of patients in groups - no defined endpoints - missing data - patients were follow-upped by different branch physicians in different departments. - There is no characteristic of pharmacotherapy used in patients and the severity of the patients' condition - Patients received different doses of the LMWH depending severity of they condition, in accordance with the Turkish guidelines.	
	Age (years), mean ±SD	51.2±16	50.48±16.2		
	Sex, male, n (%)	125 (49.4)	553 (55.4)		
	≥ 5 DIC (Disseminated intravascular coagulation) score, n (%)	11 (5.2%)	18 (3.2%)		
	≥ 4 SIC (Sepsis-induced coagulopathy) score, n (%)	7 (3%)	19 (2.1)		
Results					
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period (days)			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter
Discharge to home, n (%)	-	222 (87.7)	930 (93.2)	OR= 0.523 (0.334; 0.821)^	-
Transfer to ICU, n (%)	-	21 (8.3)	43 (4.3)	OR= 1.965 (1.146; 3.369)^	-
Mortality, n (%)	-	10 (4)	25 (2.5)	p= 0.19	-
<b>Author's conclusions: ENX treatment in COVID-19 might be effective not only anticoagulant effect but also anti-inflammatory effect that decreased the risk cytokine storm. In the patients with COVID-19 disease, starting ENX treatment in the earlier stage will decrease the risk of microthrombosis in vital organs and might improve the clinical outcomes.</b>					

Tabela 24 Opis metodyki i wyników badania Rentsch 2020

Rentsch 2020							
Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of COVID-19 mortality: a nationwide cohort study of hospitalized patients in the United States							
Methodology	Population		Intervention		Control		Limitations
Observational prospective cohort study  (inverse probability of treatment IPT-weighted)  Country: USA  Duration of the study: 01.03.2020 – 31.07.2020	N= 4 297  <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Laboratory confirmed positive SARS-CoV-2 test</li> </ul> <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>no history of care in database</li> <li>patients who received therapeutic anticoagulation in the 30 days prior to hospital admission</li> <li>patients who received a red blood cell transfusion with 24 hours of admission</li> <li>patients who experienced any of the primary outcomes (i.e., died or initiated therapeutic anticoagulation) within 24 hours of admission</li> </ul>		N <sub>i</sub> = 3 627 (unweighted) 4 303 (inverse probability of treatment IPT-weighted)  Prophylactic doses of subcutaneous heparin, low-molecular-weight heparin, or direct oral anticoagulants: Heparin – 30.2% LMWH – 69.2% DOAC – 0.7%  84.4% patients received prophylactic anticoagulation within the first 24h of hospital admission		N <sub>k</sub> = 670 (unweighted) 4 273 (inverse probability of treatment IPT-weighted)  No receipt of prophylactic anticoagulation in the same time frame as intervention group		<ul style="list-style-type: none"> <li>authors did not have available a validated algorithm to identify thromboembolic events as an outcome</li> <li>the study was conducted on Veterans currently receiving care in the VA, who are older and have a higher prevalence of chronic health conditions and risk behaviors than the general US population</li> <li>women represented a small proportion of individuals in the sample.</li> <li>statistically significant results were obtained only in IPT-weighted analyses</li> </ul>
			Unweighted	IPT-weighted	Unweighted	IPT-weighted	
	Age, years, median (IQR)		68.1 (58.2-74.8)	68.3 (58.2-75.0)	69.0 (58.0-76.5)	69.4 (59.7-76.5)	
	Male sex, n (%)		3395 (93.6)	4020 (93.4)	620 (92.5)	4029 (94.3)	
	Liver disease, n (%)		322 (8.9)	397 (9.2)	71 (10.6)	417 (9.8)	
	Chronic kidney disease, n (%)		694 (19.1)	840 (19.5)	136 (20.3)	870 (20.4)	
	COPD, n (%)		544 (15.0)	655 (15.2)	105 (15.7)	716 (16.8)	
	Diabetes, n (%)		1573 (43.4)	1845 (42.9)	269 (40.1)	1714 (40.1)	
	Hypertension, n (%)		2754 (64.5)	2918 (67.8)	446 (66.6)	2470 (68.1)	
	In hospital treatments dexamethasone, n (%)	Within 24h	588 (16.2)	662 (15.4)	74 (11.0)	616 (14.4)	
		After 24h	892 (24.6)	1014 (23.6)	115 (17.2)	923 (21.6)	
	In hospital treatments remdesivir, n (%)	Within 24h	437 (12.0)	471 (10.9)	35 (5.2)	408 (9.5)	
		After 24h	791 (21.8)	891 (20.7)	89 (13.3)	681 (15.9)	
Results							
Outcome		Intervention		Control		Statistical significance of differences	
Event	Follow up period (days)					Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter
30-day mortality, n/N (%)	30	513/3627 (14)		109/670 (16.3)		HR= 0.85 (0.69-1.05)	-
						HR*= 0.73 (0.66-0.81)	
Inpatient mortality, n/N (%)	30	418/3627 (11.5)		92/670 (13.7)		HR= 0.82 (0.66-1.03)	-
						HR*= 0.69 (0.61-0.77)	
Initiate therapeutic anticoagulation, n/N (%)	30	573/3627 (15.8)		92/670 (13.7)		HR= 1.14 (0.91-1.42)	-
						HR*= 0.81 (0.73-0.90)	
<b>Author's conclusions: Initiation of prophylactic, heparin-based anticoagulation within 24 hours of admission was associated with a lower risk of 30-day mortality, in-hospital mortality, and initiation of therapeutic-dose anticoagulation likely indicative of a thromboembolic event.</b>							

HR\* - for IPT-weighted

Tabela 25. Opis metodyki i wyników badania Billett 2021

Billett 2021									
Anticoagulation in COVID-19: Effect of ENX, heparin and apixaban on mortality									
Methodology	Population	Intervention I	Intervention II	Intervention III	Control	Limitations			
Retrospective cohort study  Country: USA  Duration of the study: 18.02.2020 – 20.04.2020	N=3625 hospitalized COVID-19 patients  2450 evaluable patients for logistic regression analyses  <u>Inclusion criteria:</u> -  <u>Exclusion criteria:</u> • Patients on chronic anticoagulation were excluded, as were patients on other clinical trials.	<b>N=1028 Apixaban</b> 1. Prophylaxis (n=554) 2. Therapy (n=474)	<b>N=832 ENX</b> 1. Prophylaxis (n=748) 2. Therapy (n=84)	<b>N=1051 UFH</b> 1. Prophylaxis (n=769) 2. Prophylaxis High Dose (n=176) 3. Therapy (n=79)	<b>N=639 No Anticoagulation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Possibility that certain clinicians who supervised care in the most acute intensive care areas did not have a predilection for one of the therapies, which could have created an artificial relationship between severity and therapy choice.</li> <li>– Researchers did not track how long individual patients received the ordered anticoagulation or whether anticoagulation choice was switched after the 48-hour timepoint.</li> <li>– Researchers did not examine the benefit of the different types of anticoagulation regimens for thrombosis prevention, eventual ventilator requirement, eventual need for dialysis, nor the relationship of thrombosis to mortality.</li> </ul>			
Results									
Outcome		Apixaban N=1028		ENX N=832		UFH N=1051			No Anticoagulation N=639
Event	Follow up period	Prophylaxis (n=554)	Therapy (n=474)	Prophylaxis (n=748)	Therapy (n=84)	Prophylaxis (n=769)	Prophylaxis HD (n=176)	Therapy (n=79)	
mortality (n=2450)		OR= 0.52 (0.33; 0.82)	OR= 0.63 (0.42; 0.94)	OR= 0.50 (0.33; 0.77)	OR= 0.96 (0.50; 1.82)	OR= 0.82 (0.55; 1.23)	OR= 0.84 (0.44; 1.61)	OR= 0.66 (0.33; 1.34)	OR= 1.00
mortality, stratified by D-dimer (n=2450)	DD<1 (n=751)	OR= 0.87 (0.26; 2.88)	OR= 1.72 (0.51; 5.79)	OR= 0.93 (0.31; 2.81)	OR= 5.78 (0.49; 68.2)	OR= 2.20 (0.76; 6.38)	OR= 1.71 0.27-10.86	OR= 2.50 0.32-19.73	-
	DD 1-<3 (n=991)	<b>OR= 0.49 (0.25; 0.94)</b>	<b>OR= 0.48 (0.23; 0.97)</b>	<b>OR= 0.5 (0.26; 0.96)</b>	OR= 0.95 (0.27; 3.30)	OR= 0.66 (0.35; 1.23)	OR= 0.76 (0.28; 2.03)	<b>OR= 0.22 (0.05; 0.90)</b>	-
	DD 3-<10 (n=439)	OR= 0.44 (0.11;1.68)	OR= 0.78 (0.36; 1.72)	OR= 0.45 (0.17; 1.21)	OR= 0.88 (0.26; 3.02)	OR= 0.81 (0.32; 2.07)	OR= 1.02 (0.28; 3.76)	OR= 0.36 (0.73; 1.72)	-

Billett 2021										
	DD >10 (n=269)		OR= 0.25 (0.06; 1.07)	<b>OR= 0.26 (0.09; 0.70)</b>	<b>OR= 0.15 (0.04; 0.62)</b>	OR= 0.74 (0.22; 2.45)	OR= 0.59 (0.21-1.70)	OR= 0.36 (0.29-4.44)	OR= 0.89 (0.25-3.08)	-
<b>Author's conclusions: Our results showed that anti-inflammatory effects of fondaparinux and ENX after 3 weeks of prophylactic treatment were similar when levels of fibrinogen and D-dimer were considered. Furthermore, levels of CRP showed a decrease in patients treated with ENX and fondaparinux, although the decrease in the fondaparinux group seems to be more relevant.</b>										

HD – high dose

**Tabela 26. Opis metodyki i wyników badania Yethindra 2020**

Yethindra 2020						
Decreased mortality among hospitalized coronavirus disease 2019 patients who underwent anticoagulant therapy with heparin						
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations	
Prospective, experimental blinded non-randomized study  Country: Kyrgyzstan  Duration of the study: 12.03.2020 - 18.05.2020	N= 110  <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>COVID-19 confirmed by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction</li> <li>body temperature &gt;37°C and SaO2&lt; 90%</li> <li>treated with UFH, azithromycin, lopinavir/ritonavir, corticosteroids, and hydroxychloroquine</li> </ul>		N <sub>i</sub> = ND  patients who underwent treatment with UFH, who continued to receive the treatment, or who were followed up after receiving UFH treatment	N <sub>k</sub> = ND  No UFH	<ul style="list-style-type: none"> <li>letter</li> <li>there is no characteristic of pharmacotherapy used in patients, the severity of the patients' condition and demographic characteristic or group size</li> <li>the differences reported did not exclude the effects of other therapies, such as azithromycin, lopinavir/ritonavir, corticosteroids, and hydroxychloroquine.</li> <li>There are no crude data, only OR results</li> </ul>	
	Sex, male, n (%)	68 (61.8)	Number of male and female patients treated with UFH did not differ (P > 0.05)			
	Age, years, mean	58.54	Patients treated with UFH were older than those who did not (p < 0.001)			
Results						
Outcome			Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period, median (days)				Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Mortality (adjusted for age and gender)	8		ND	ND	OR= 0.68 (0.48; 0.94) p = 0.002	-
<b>Author's conclusions: Considering that no better options are currently available, UFH may be used in COVID-19 treatment with fair outcomes.</b>						



Tabela 27. Opis metody i wyników badania Tang 2020

Tang 2020																											
Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy																											
Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia																							
Retrospektywne badanie obserwacyjne, jednośrodkowe  Czas trwania: 01.01-13.02.2020  Kraj: Chiny  Cel: ocena terapeutycznego wpływu heparyny u pacjentów z COVID-19	N = 449  Kobiety:181 Mężczyźni: 268 Średni wiek: 65,1 ± 12,0 lat. Choroby przewlekłe: 272 (60,6%) pacjentów miało co najmniej jedną przewlekłą chorobę podstawową, w tym głównie: nadciśnienie (n = 177, 39,4%), cukrzycę (n = 93, 20,7%) choroby serca (n = 41, 9,1 %).  <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.	Ni=99  n=94 LMWH* (ENX) 40-60mg/dzień n=5 UFH** (niefrakcjonowana) 10 -15 U/dzień	Nk=350  niestosowanie heparyny lub stosowanie heparyn krótsze niż 7 dni	- brak raportowania danych pierwotnych - brak określenia przebiegu terapii standardowej; - mała próba badana																							
		SoC + leczenie przeciwwirusowe																									
Wyniki																											
Punkt końcowy			Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic																						
Zdarzenie	Populacja	Czas obserwacji (dni)			parametr względny (95% CI)	parametr bezwzględny (95% CI)																					
Śmiertelność % (n/N)	Populacja ogólna	28	30,3 (30/99)	29,7 (104/350)	RR= 1,02 (0,73-1,43)^ OR= 1,028 (0,633-1,672)^	-																					
	pacjenci w skali SIC**** ≥ 4 (n=97)	28	40,0%	64,2%,	OR= 0,372 (0,154;0,90)	-																					
	pacjenci w skali SIC**** < 4 (n=352)	28	29,0%	22,6%	OR=1,284 (0,700-2,358)	-																					
	pacjenci z D-dimer > 6x GGN*** (n=161)	28	32,8%	52,4%	OR=0,442 (0,226; 0,865)	-																					
	pacjenci z D-dimer > 8x GGN*** (n=150)	28	33,3%	54,8%	OR = 0.412 (0.207-0.817)	-																					
*LMWH - heparyna drobnocząsteczkowa, HDCz (ang. Low Molecular Weight Heparin, LMWH); **UFH – heparyna niefrakcjonowana ( ang. Unfractionated heparin, UFH); ***GGN – górna granica normy, w badaniu wskazano normę 0.5 µg/mL; ****Skala SIC:																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Item</th> <th>Score</th> <th>Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Platelet count (×109/L)</td> <td>1</td> <td>110-150</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>&lt;100</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PT-INR</td> <td>1</td> <td>1,2-1,4</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>&gt;1,4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">SOFA score</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>&gt;2</td> </tr> <tr> <td>Total score for SIC</td> <td>&gt;4</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							Item	Score	Range	Platelet count (×109/L)	1	110-150	2	<100	PT-INR	1	1,2-1,4	2	>1,4	SOFA score	1	1	2	>2	Total score for SIC	>4	
Item	Score	Range																									
Platelet count (×109/L)	1	110-150																									
	2	<100																									
PT-INR	1	1,2-1,4																									
	2	>1,4																									
SOFA score	1	1																									
	2	>2																									
Total score for SIC	>4																										
^obliczenia własne agencji																											
Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności w populacji ogólnej. Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść ramienia badanego w zakresie 28 dniowej śmiertelności w następujących podgrupach:																											
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów, którzy w skali SIC* otrzymali powyżej ≥ 4 pkt (n=97): 40,0% pacjentów z grupy stosującej heparynę vs 64,2% pacjentów z grupy kontrolnej,</li> <li>• pacjentów z poziomem D-dimer &gt; 6x GGN (n=161): 32,8% pacjentów z grupy stosującej heparynę vs 52,4% pacjentów z grupy kontrolnej,</li> <li>• pacjentów z poziomem D-dimer &gt; 8x GGN (n=161): 33,3% pacjentów z grupy stosującej heparynę vs 54,8% pacjentów z grupy kontrolnej.</li> </ul>																											

Tabela 28. Opis metodyki i wyników badania Shi 2020

Shi 2020				
The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study				
Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
Retrospektywne badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe  Czas trwania badania: 01.02.2020 – 15.03.2020  Kraj: Chiny  Cel: zbadanie terapeutycznego wpływu LMWH* na przebieg COVID-19  Publikacja typu <i>pre-print</i>	N = 42  <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>spełnienie standardu diagnostycznego, sformułowanego przez Narodową Komisję Zdrowia Chin (edycja 7.) dla nowego zapalenia płuc wywołanego koronawirusem;</li> <li>wystąpienie któregośkolwiek z poniższych objawów: duszność, częstość oddechów (RR) <math>\geq 30</math> oddechów/minuta; spoczynkowa saturacja <math>\leq 93\%</math>; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <math>\leq 300</math> mmHg; obrazowanie płuc wskazujące na znaczną progresję zmian o <math>&gt; 50\%</math> w ciągu 24-48 godzin wraz z ciężką klasyfikacją kliniczną;</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>brak wcześniejszego występowania rozstrzeni oskrzeli, astmy oskrzelowej lub innych chorób układu oddechowego;</li> <li>nie stosowanie leków immunosupresyjnych ani glikokortykosteroidów podczas leczenia.</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z ciężkimi chorobami ogólnoustrojowymi i innymi ostrymi lub przewlekłymi chorobami zakaźnymi;</li> <li>pacjenci z niewydolnością wątroby, nerek lub wrodzoną wadą serca;</li> <li>pacjenci, którzy byli leczeni LMWH* w ciągu ostatnich trzech miesięcy;</li> <li>pacjenci z chorobą psychiczną w wywiadzie;</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</li> <li>pacjenci klinicznie sklasyfikowani jako krytycznie chorzy lub przebywający na oddziale intensywnej terapii;</li> <li>pacjenci uczuleni na LMWH* lub mający przeciwwskazania do jej stosowania.</li> </ul>	Ni = 21  LMWH: ENX 4000 IU 1x dziennie ENX 2000 IU 1x dziennie Nadroparyna 4100 IU 1x dziennie LMWH* 5000 IU jednorazowo	Nk = 21  Leczenie przeciwwirusowe i wspomagające w tym: -Arbidol, -Interferon alfa2B, -Leki ziołowe	- mała populacja badana
	Mężczyźni, n (%)	13 (62)	14 (67)	
	Kobiety, n (%)	8 (38)	7 (33)	
	Wiek, lata	69,0 (42,0 – 91,0)	69,0 (40,0 – 84,0)	
	Choroby współistniejące:	13 (62)	8 (38)	
	Nadciśnienie	8 (38)	5 (24)	
	Cukrzyca	6 (29)	2 (10)	
	Choroba sercowo-naczyniowa	5 (24)	2 (10)	
	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	0	0	

Shi 2020					
	Nowotwór	0	1 (5)		
	Przewlekła choroba nerek	0	0		
	Inne	4 (19)	1 (5)		
	Terapia przeciwwirusowa				
	Arbidol	18 (86)	20 (95)		
	Rekombinowany ludzki interferon $\alpha$ 2B (inhalacja aerozolem)	6 (29)	6 (29)		
	Rybwiryna	2 (10)	0		
	Lopinawir / Ritonawir	2 (10)	0		
	Tradycyjna medycyna chińska	11(52)	9 (43)		
Wyniki				Statystyczna znamienność różnic	
Punkt końcowy		Interwencja	Kontrola	parametr względny (95% CI) /p	parametr bezwzględny (95% CI)
Zdarzenie	Czas obserwacji (dni)				
Liczba dni do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR, mediana (IQR)	bd	20,0 (11,0 - 31,0)	19,0 (12,0 - 30,0)	p = 0,46	-
Długość pobytu w szpitalu, mediana (IQR)	bd	29,0 (17,0 - 42,0)	27,0 (24,0 - 31,0)	p = 0,41	-
*LMWH - heparyna drobnocząsteczkowa, HDCz (ang. Low Molecular Weight Heparin, LMWH)					
<b>W badaniu nie uzyskano istotnych statystycznie różnic na korzyść grupy badanej w analizowanych punktach końcowych tj. liczbie dni potrzebnych do uzyskania ujemnego wyniku testu na obecność wirusa oraz długości pobytu w szpitalu.</b>					

**Tabela 29. Opis metodyki i wyników badania Ayerbe 2020**

Ayerbe 2020					
The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19					
Metodologia	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	ni = 1734  heparyna – nie podano dawkowania, czasu trwania leczenia oraz drogi podania	nk = 285  Brak podania heparyny	- brak podstaw do przyjęcia wyniku modelu wieloczynnikowego ze względu na brak opisu metodyki statystycznej - brak raportowania na temat dawkowania, czasu trwania leczenia, drogi podania oraz konkretnych zastosowanych leków; - nie określono szczegółowo kryteriów włączenia /wyłączenia	
Wyniki					
Punkt końcowy		Interwencja n/ni (%)	Kontrola n/nk (%)	Statystyczna znamienność różnic	
Zdarzenie	Czas obserwacji (dni)			parametr względny (95% CI)	parametr bezwzględny (95% CI)
śmiertelność	51	242/1734 (13,96)	44/285 (15,44)	OR = 0,55 (0,37; 0,82)* RR = 0,9 (0,67-1,22)^	-
<b>W badaniu wskazano, że zastosowanie heparyny zostało powiązane z niższą śmiertelnością, jedynie w sytuacji gdy model został skorygowany o wiek i płeć pacjentów, uzyskano wtedy OR (95% CI) 0,55 (0,37–0,82), p = 0,003. Brak w badaniu opisu metodyki statystycznej modelu wieloczynnikowego. Analiza bez oparcia o model wykazała brak różnic istotnych statystycznie na korzyść interwencji badanej.</b>					
*w badaniu wskazano, że wynik wyliczono w oparciu o model skorygowany o płeć i wiek; ^wyliczenia własne Agencji					

Tabela 30. Opis metody i wyników badania Yormaz 2020

Yormaz 2020					
The Impact of the "Low Molecular Weight Heparin" Administration on the Clinical Course of the COVID-19 Disease					
Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne, retrospektywne  Kraj: Turcja  Czas trwania: kwiecień - maj 2020  Cel: zbadanie klinicznego wpływu leczenia heparyną drobnocząsteczkową (LMWH) na przebieg kliniczny COVID-19.	N= 96  <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzone laboratoryjnie zakażenie COVID-19</li> <li>trudności w oddychaniu, częstość oddechów (RR) <math>\geq 30</math> / min,</li> <li>wykryte typowe zmiany wirusowego zapalenia płuc w obrazie TK,</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>brak historii chorób płuc,</li> <li>niezażywanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidowych w okresie leczenia.</li> </ul>	ni=48  LMWH* (heparyna drobnocząsteczkowa)  Dawka 4000 UI / dobę przez 7 dni  Terapia konwencjonalna: azytromycyna, moksyflokscyna, fawipirawir, oseltamiwir	nk=48	- mała populacja badana	
	<u>Kryteria wyłączenia:</u>				
	Wiek (lata)	53.3 $\pm$ 15.6	55.4 $\pm$ 11.6		
		Mężczyźni 33 (68.8)	Mężczyźni 30 (62.5)		
	<b>Choroby współistniejące</b>	29 (60.4)	28 (58.3)		
	Nadciśnienie	17 (35.4)	18 (37.5)		
	Cukrzyca	14 (29.2)	10 (20.8)		
	Choroba wieńcowa	7 (12.2)	5 (8.7)		
	Choroby żołądkowo-jelitowe	1 (2.1)	2 (4.2)		
	Inne choroby	6 (12.5)	3 (6.3)		
Wyniki					
Punkty końcowe		Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic	
Zdarzenie	Czas obserwacji			parametr względny (95% CI) /p	parametr bezwzględny NNT/NNH (95% CI)
Czas od pierwszych objawów do przyjęcia do szpitala, mediana (IQR)	-	2.2(1.1-3.4)	2.4(1.6-3.2)	p=0.816	-
Czas od początku hospitalizacji do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR, mediana (IQR)	-	5.2 (3.4 – 6.3)	7.6 (6.5 –9.7)	p<0.001	-
Długość pobytu w szpitalu, mediana (IQR)	-	7.2 (6.4 – 8.3)	9.6 (8.5 –10.7)	p<0.001	-
<b>Odpowiedź na leczenie:</b>					
poprawa	-	48(100%)	30(62.5%)	p=0.212	-
bez zmian	-	0	18(37.5%)		-
pogorszenie	-	0	0		-
<b>W badaniu dnotowano 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>					

Tabela 31. Opis metodyki i wyników badania Kirkup 2021

Kirkup 2021								
Healthcare disparities among anticoagulation therapies for severe COVID-19 patients in the multi-site VIRUS registry								
Methodology	Population	Intervention I			Intervention II		Intervention III	Limitations
Retrospective cohort study Country: Spain Duration of the study: 18.02.2020 – 20.04.2020	N= 29,950 Inclusion criteria: n.d Exclusion criteria: n.d	<b>ENX</b> Unmatched to UFH: 2120 Matched to UFH 778 Matched to other LMWH 851  Dose: n.d			<b>Unfractionated heparin</b> unmatched to ENX: 1076 Matched to ENX: 778  Dose: n.d		<b>Other low molecular weight heparin (LMWH)</b> Matched to ENX: 851 Dose: n.d	- Lack of access to the detailed physician notes for these patients. - Another limitation of this study is the lack of follow-up data for all patients. - Disparity in patient mortality on discharge from the hospital in comparison with patient mortality at 28 days following initial admission to the hospital. Given the ongoing COVID-19 pandemic and resultant strain on the healthcare system there is a sparsity of information available for 28 day mortality due to difficulties in reporting. Despite this relative
		Unmatched to UFH	Matched to UFH	Matched to other LMWH	Unmatched	Matched	Matched to ENX	
	Age (years), median (IQR)	63.7 (323)	60.1 (19.1)	57.8 (18.9)	63.3 (17.3)	62 (18)	60.7 (19.7)	
	Sex male	1173 (55%)	460 (59%)	479 (56%)	651(61%)	463 (60%)	490 (58%)	
	Hypertension	1026 (48%)	456 (59%)	440 (52%)	701 (65%)	463 (60%)	425 (50%)	
	Diabetes Mellitus	668 (32%)	266 (34%)	260 (31%)	448 (42%)	286 (37%)	264 (31%)	
	COPD	164 (7.7%)	73 (9.4%)	64 (7.5%)	100 (9.3%)	66 (8.5%)	55 (6.5%)	
	Coronary artery disease,	192 (9.1%)	122 (16%)	108 (13%)	205 (19%)	120 (15%)	109 (13%)	
	Chronic kidney disease,	142 (6.7%)	120 (15%)	108 (13%)	268 (25%)	115 (15%)	80 (9.4%)	
	Obesity	470 (22%)	154 (20%)	158 (19%)	215 (20%)	157 (20%)	147 (17%)	
	High flow nasal cannula	177 (8.3%)	77 (9.9%)	113 (13%)	78 (7.2%)	78 (7.2%)	105 (12%)	
	Invasive mechanical ventilation	221 (10%)	187 (24%)	185 (22%)	340 (32%)	185 (24%)	169 (20%)	
	Nasal cannula	986 (47%)	275 (35%)	321 (38%)	361 (34%)	288 (37%)	313 (37%)	
	Noninvasive mechanical ventilation (CPAP/BIPAP)	93 (4.4%)	29 (3.7%)	51 (6%)	35 (3.3%)	29 (3.7%)	43 (5.1%)	
Results								
Outcome		Intervention			Intervention		Statistical significance of differences	
Event	Follow up period,						Relative parameter (95%CI) /p	Absolute parameter
Comparison between unfractionated heparin and ENX (unmatched cohort)								
		Unfractionated heparin			ENX			
Mortality	-	390/1012			270/1939		RR=2.79 (2.42; 3.16)	-
ICU Admission		717/1009			988/1936		RR=1.39 (1.31; 1.48)	-
Hospital length of stay (mean)		13.33			10.99		p=0.005	-
ICU length of stay (mean)		12.16			10.7		p=0.00008	-
Comparison between unfractionated heparin and ENX (matched cohort)								
		Unfractionated heparin			ENX			
Mortality at hospital discharge	-	268/733 (37%)			154/711 (22%)		RR=1.69 (1.42, 2.00)	-

Kirkup 2021					
Mortality at 28 days		44/463 (9.5%)	12/528 (2.3%)	RR=4.18 (2.19, 7.51)	-
ICU admission during hospitalization		481/732 (66%)	399/714 (56%)	RR=1.18 (1.08, 1.28)	-
Hospital length of stay (days)		12.7 (12.2)	11.7 (10.3)	p=0.88	-
ICU length of stay (days)		12.3 (11.7)	10.9 (10.3)	p=0.47	-
Comparison between other LMWH and ENX (matched cohort)					
		Other LMWH cohort	ENX cohort		
Mortality at hospital discharge		263/778 (34%)	170/779 (22%)	RR=1.55 (1.31, 1.83)	-
Mortality at 28 days		8/496 (1.6%)	16/589 (2.7%)	RR=0.59 (0.27, 1.39)	-
ICU admission during hospitalization	-	525/779 (67%)	502/781 (64%)	RR=1.05 (0.98, 1.13)	-
Hospital length of stay (days)		13.9 (9.94)	13 (10.6)	p=0.06	-
ICU length of stay (days)		9.42 (8.49)	10.5 (9.03)	p=0.42	-

Tabela 32. Opis metodyki i wyników badania Pawłowski 2021

Pawłowski 2021							
ENX is associated with lower rates of mortality than unfractionated Heparin in hospitalized COVID-19 patients							
Methodology	Population	Intervention I		Intervention II		Limitations	
Retrospective observational study  (propensity score matching and inverse probability of treatment weighting (IPTW))  Country: USA  Duration of the study: 5.04.2020 – 31.08.2020	N= 607  <u>Inclusion criteria:</u> • Patients with positive SARS-CoV-2 PCR test <u>Exclusion criteria:</u> • Missing data • diagnoses or complications of acute kidney injury	N <sub>1</sub> = 441 (matched 96)  ENX (within 28 days of hospital admission)		N <sub>2</sub> = 166 (matched 96)  Unfractionated heparin (within 28 days of hospital admission)		- statistically significant results were obtained only in IPT-weighted analyses and unmatched groups - unmatched groups are different from each other - ENX and heparin differ in FDA label indications, it is possible that the patient population receiving unfractionated Heparin is more severely or acutely ill to begin with. - data were not created or collected to answer the specific research question for this analysis. the results of this study may be influenced by unmeasured confounding variables which are not recorded in this dataset, such as socioeconomic factors.	
		<b>Matched</b>	<b>Original</b>	<b>Matched</b>	<b>Original</b>		
	Age, years, mean (SD)	61.9 (17.5)	57.1 (17.4)	60.1 (19.6)	62.0 (18.7)		
	Sex, male, n (%)	50 (52)	223 (51)	57 (59)	108 (65)		
	Cancer, n (%)	6 (6.2)	25 (5.7)	4 (4.2)	11 (6.6)		
	Chronic kidney disease, n (%)	14 (15)	21 (4.8)	11 (11)	47 (28)		
	Chronic pulmonary disease, n (%)	10 (10)	37 (8.4)	8 (8.3)	18 (11)		
	Diabetes, n (%)	20 (21)	64 (15)	18 (19)	45 (27)		
	Hypertension, n (%)	11 (11)	35 (7.9)	8 (8.3)	20 (12)		
	Obesity, n (%)	15 (16)	60 (14)	17 (18)	25 (15)		
	Stroke/neurologic disorders, n (%)	5 (5.2)	13 (2.9)	5 (5.2)	13 (7.8)		
Invasive mechanical ventilation, n (%)	2 (2.1)	3 (0.68)	2 (2.1)	15 (9)			
Results							
Outcome		Intervention I		Intervention II		Statistical significance of differences	
Event	Follow up period (days)					Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter
		Matched (n=96)	Original (n=441)	Matched (n=96)	Original (n=166)		
Deceased (ever), n (%)	-	7 (7.3)	11 (2.5)	13 (13.5)	28 (17)	RR= 6.76 (3.39, 12.7) RR*= 1.86 (0.77, 4.20)	-
Deceased, n (%)	28	6/55 (11)	9/244 (3.7)	10/61 (16)	20/118 (17)	RR= 4.60 (2.13, 9.29) RR*= 1.50 (0.59, 3.62)	-
ICU admission, n (%)	-	21 (22)	88 (20)	23 (24)	50 (30)	RR= 1.51 (1.12, 2.03) RR*= 1.09 (0.65, 1.83)	-
Hospital length of stay in days, mean (SD)	-	5.6 (3.9)	5.4 (4.3)	5.6 (5.6)	7.4 (6.6)	-	-
ICU length of stay in days, mean (SD)	-	0.90 (2.0)	0.92 (2.5)	1.4 (4.2)	2.3 (5.4)	-	-
inverse probability of treatment weighting (IPTW)							
Deceased (ever), %	-	2.7		14		RR= 5.2 (2.5, 10.7)	-
Deceased, %	28	3.7		16		RR= 4.3 (1.8, 10.2)	-
ICU admission, %	-	24		26		RR= 0.74 (0.49, 1.1)	-
Hospital length of stay in days, mean (SD)	-	5.7 (4.4)		6.5 (6.1)		-	-

Pawlowski 2021					
ICU length of stay in days, mean (SD)	-	1.1 (2.6)	1.7 (4.7)	-	-
<b>Author's conclusions: This study emphasizes the need for mechanistically investigating differential modulation of the COVID-associated coagulation cascades by ENX versus unfractionated Heparin.</b>					
<i>RR* - for matched cohorts (propensity score matching)</i>					

**Tabela 33. Opis metody i wyników badania Cardillo 2021**

Cardillo 2021						
Antithrombotic and Anti-Inflammatory Effects of Fondaparinux and ENX in Hospitalized COVID-19 Patients: The FONDENOXAVID Study						
Methodology	Population		Intervention I	Intervention II	Limitations	
Retrospective cohort study Country: Italy Duration of the study: 18.02.2020 – 20.04.2020	N=100 symptomatic patients with laboratory-proven COVID-19 <u>Inclusion criteria:</u> • Selected clinical records of these patients were chosen according to their thromboprophylaxis with fondaparinux or ENX at doses suggested by international guide lines for VTE prevention. <u>Exclusion criteria:</u> • Patients aged <18 years were excluded from the retrospective analysis, as were those anticoagulants at peptic doses before SARS-CoV2 diagnosis for any medical reason patients positive for SARS-CoV2, but with recent bleeding (ie, within 30 days of hospital admission). • Patients were also excluded if they were currently participating in any clinical trials regarding COVID-19 or VTEs.		N=62 ENX 40 mg or 60 mg once daily	N=38 Fondaparinux 2.5 mg once daily	- the number of patients that received thromboprophylaxis with fondaparinux 2.5 mg daily in the hospitals involved was very low. - the small number of thrombotic events that we noted in the retrospective analysis could be related to the fact that ultrasound scans for VT were performed between days 5 and 8 of hospitalization. The best timing for ultrasound scans for VT in these patients is still a matter of discussion in daily clinical management. - another limitation could be related to the minority of patients that developed VTEs, because in these patients heparinoid dose was changed. However, the number of patients with VTEs was very small, and statistical analysis did not reflect this limitation. - last but not least, outcomes of events were limited to 4 weeks. More detailed and prolonged studies should improve on this first study in this field.	
	Age <40 years, n (%)		3 (5%)	6 (16%)		
	Age 40–60 years, n (%)		34 (34%)	17 (45%)		
	Age ≥60 years, n (%)		38 (61%)	(39%)		
	Sex male, n (%)		40 (65%)	23 (61%)		
Results						
Outcome			Intervention I	Intervention II	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period, median (days)	Relative parameter (95%CI) /p			Absolute parameter	
D-dimer, µg/dL	Admission	3 weeks	710.5 (520–1,208)	643.5 (502–919)	-	-
	3 weeks later		602 (428–1,230)	606 (450–810)	p= 0.3783 <sup>a</sup> p= 0.2059 <sup>b</sup> <b>p= 0.015217<sup>c</sup></b> p= 0.21036 <sup>d</sup>	-
Fibrinogen, mg/dL	Admission		600 (478–734.5)	569.5 (503–632)	-	-
	3 weeks later		631 (497–722.5)	535 (450–630)	<b>p= 0.0114<sup>a</sup></b> p= 0.0695 <sup>b</sup> p= 0.28607 <sup>c</sup> p= 0.28219 <sup>d</sup>	-
CRP, mg/dL	Admission		11.5 (3.6–22)	44 (15–52)	-	-
	3 weeks later		13 (5–40.5)	15 (9–21)	p= 0.3051 <sup>a</sup> p= 0.1652 <sup>b</sup> <b>p= 0.0063151<sup>c</sup></b> <b>p= 0.00050565<sup>d</sup></b>	-



Cardillo 2021						
LDH, U/L	Admission		252.5 (209–343)	301 (232–349)	-	-
	3 weeks later		212.5 (202–255)	239 (203–264)	p= 0.0889 <sup>a</sup> p= 0.2446 <sup>b</sup> <b>p= 0.0000002<sup>c</sup></b> <b>p= 0.0128<sup>d</sup></b>	-
IL6, pg/mL	Admission		16 (13.2–20)	15 (13–20)	-	-
	3 weeks later		6 (4–9.8)	6 (4–9.8)	p= 0.4946 <sup>a</sup> p= 0.9692 <sup>b</sup> <b>p= 0.0000002<sup>c</sup></b> <b>p= 0.00007<sup>d</sup></b>	-
Deaths, n (%)			6 (9%)	4 (10%)	OR=0.91 (0.24; 3.46) <sup>^</sup> p=0.82	-
Deep-vein thrombosis, n (%)			3(4,4%)	2(5%)	OR= 0.915 (0.146; 5.743) <sup>^</sup>	-
Pulmonary embolism., n (%)			4(6,5%)	0	OR= 5.923 (0.310; 113.157) <sup>^</sup>	-
Isolated deep-vein thrombosis, n (%)			1(1,6%)	0	OR=1.878 (0.075; 47.280) <sup>^</sup>	-
<b>Author's conclusions: Our results showed that anti-inflammatory effects of fondaparinux and ENX after 3 weeks of prophylactic treatment were similar when levels of fibrinogen and D-dimer were considered. Furthermore, levels of CRP showed a decrease in patients treated with ENX and fondaparinux, although the decrease in the fondaparinux group seems to be more relevant.</b>						
<sup>a</sup> intervention 1 vs intervention 1 - FP test p-value; <sup>b</sup> intervention 1 vs intervention 1 - FK test p-value; <sup>c</sup> admission vs discharge intervention 1; <sup>d</sup> admission vs discharge intervention 2						

Tabela 34. Opis metodyki i wyników badania Russo 2020

Russo 2020					
Thromboprophylaxis with Fondaparinux vs. ENX in hospitalized COVID-19 patients: A multicentre Italian observational study					
Methodology	Population	Intervention I	Intervention II	Limitations	
retrospective multicentre observation study  Country: Turkey  Duration of the study: 15.02.2020 – 15.03.2020	N= 120 hospitalized COVID-19 patients  <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>symptomatic patients</li> <li>laboratory-proven COVID-19</li> </ul> <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>anticoagulant therapy for any medical reason before COVID-19 diagnosis</li> <li>patients who experienced recent VTE</li> <li>major bleeding (MB), or clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) within 30 days of hospital admission</li> <li>with diagnosed VTE at admission</li> </ul>	N <sub>i</sub> = 74  ENX (4,000 or 6,000 units/day)	N <sub>k</sub> = 46  fondaparinux (2.5 units/day)	- the small number of enrolled patients; - the short observational period limited to hospitalization; - retrospective methodology	
	Age (years), median (IQR)	63 (55.3–73.76)	65 (53.6–77.7)		
	Sex male, n (%)	40 (54%)	24 (52.2%)		
	Hypertension, n (%)	36 (48.6%)	22 (47.8%)		
	Diabetes Mellitus, n (%)	15 (20.3%)	9 (19.6%)		
	COPD, n (%)	9 (12.2%)	6 (13%)		
	Coronary artery disease, n (%)	13 (17.6%)	8 (17.3%)		
	Chronic kidney disease, n (%)	8 (10.8%)	4 (8.7%)		
	Padua Prediction Score, median (IQR)	4 (4–5)	4.5 (4–6)		
Results					
Outcome		Intervention I	Intervention II	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period, median (days)			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
All-cause death, n (%)	32	7 (9.5%)	5 (10.9%)	OR= 0.86 (0.25– 2.88) p= 0.80	-
ARDS, n (%)	32	14 (18.9%)	7 (15.2%)	OR= 1.30 (0.48–3.51) p= 0.60	-
Venous thromboembolism, n (%)	32	10 (13.5%)	3 (6.5%)	OR= 2.25 (0.58–8.61) p= 0.24	-
Deep venous thrombosis, n (%)	32	5 (6.8%)	2 (4.3%)	OR= 1.59 (0.30–8.58) p= 0.54	-
Pulmonary embolism, n (%)	32	4 (5.4%)	0 (0%)	OR= 5.94 (0.31–112.87) p= 0.24	-
Bleedings, n (%)	32	3 (4.1%)	3 (6.5%)	OR= 0.56 (0.11–2.91) p= 0.50	-
<b>Author's conclusions: This study provides preliminary evidence of a safe and efficacy use of fondaparinux for VTE prophylaxis in hospitalized COVID-19 patients</b>					

Tabela 35. Opis metodyki i wyników badania INSPIRATION 2021

INSPIRATION 2021															
Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit															
Methodology	Population	Intervention I	Intervention II	Limitations											
Multicenter randomized trial  Country: Iran  Duration of the study: 29.07.2020 – 19.11.2020.	N=1692 patients assessed for eligibility N=562 Among 600 randomized patients, 562 were included in the primary analysis  Patients with COVID-19 admitted to the ICU  <u>Inclusion criteria:</u> -Adult patients (≥18 years), with PCR-confirmed COVID-19 admitted to ICU within 7 days of initial hospitalization, who do not have another firm indication for anticoagulation (such as mechanical valve, high-risk AF, VTE, or left ventricular thrombus), who are not enrolled in another blinded randomized trial, and are willing to participate in the study and provide informed consent -Estimated survival of at least 24 hours at the discretion of enrolling physician <u>Exclusion criteria:</u> -Weight <40Kg -Use of systemic anticoagulation for another indication (mechanical valve, ECMO, AF, left ventricular thrombus, or diagnosed VTE) -Overt bleeding at the day of enrollment -Known major bleeding within 30 days -Platelet count <50,000/FI -Pregnancy (as confirmed by beta-HCG testing among female patients <50 years) -History of heparin induced thrombocytopenia or immune thrombocytopenia -Ischemic stroke within the past 2 weeks -Major head or spinal trauma in the past 30 days -Craniotomy/major neurosurgery within the past 3 months -Known brain metastases or vascular malformations (aneurysm) -Presence of an epidural, spinal or pericardial catheter -Major surgery other than neurosurgery within 14 days prior to enrollment -Coexistence of severe obesity (weight >120Kg or BMI>35Kg/M2 along with severe renal insufficiency defined as CrCl<30 mL/min) -Allergic reaction to study medications	N=276  <b>Intermediate dose anticoagulation</b>	N=286  <b>Standard prophylaxis dose anticoagulation</b>	-This trial, by design, required the estimated survival of greater than 24 hours at the determination of site physicians and exclusion of patients receiving ECMO at the time of randomization (because ECMO needs escalated-dose anticoagulation). This meant that the most severely ill patients (eg, those with unstable maximized ventilatory support or those receiving multiple vasopressor agents at the time of screening) were not included in the trial. -Anticoagulation assignment was open label. Using a double-dummy design during the COVID-19 pandemic was not considered feasible. However, the allocation sequence was concealed and outcomes were blindly adjudicated and analyzed. -The VTE event rate in the present study was lower than that reported in some other studies. This may in part correlate with lack of systematic routine screening, similar to results from other multicenter studies that did not use systematic screening and reported lower rates of VTE. - Although all cause mortality rates in the present study are in line with other reports of critically ill patients the CI for the primary outcome was relatively wide. Consequently, the possibility of a small benefit or a small and important harm cannot be excluded. -The study focused only on clinical events that were assumed to directly affect hard clinical end points.											
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Intervention Arm</th> <th>Routine Protocol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CrCl<sup>1</sup> ≥ 30 mL/min Enoxaparin 1mg/kg SC Daily<sup>2</sup></td> <td>CrCl ≥ 30 mL/min Enoxaparin 40 mg SC Daily</td> </tr> <tr> <td>Obesity and CrCl ≥ 30 mL/min (weight ≥ 120 kg or BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>) Enoxaparin 0.6 mg/kg SC twice daily (TBW)<sup>2</sup></td> <td>Obesity and CrCl ≥ 30 mL/min (weight ≥ 120 kg or BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>) Enoxaparin 40 mg SC twice daily</td> </tr> <tr> <td>15 &lt; CrCl &lt; 30 mL/min Enoxaparin 0.5 mg/kg SC Daily<sup>2</sup> (At least 40 mg)</td> <td>15 &lt; CrCl &lt; 30 mL/min Enoxaparin 30 mg SC Daily</td> </tr> <tr> <td>CrCl ≤ 15 mL/min UFH 10000 units SC twice daily</td> <td>CrCl ≤ 15 mL/min UFH 5000 units SC twice daily</td> </tr> </tbody> </table>	Intervention Arm		Routine Protocol	CrCl <sup>1</sup> ≥ 30 mL/min Enoxaparin 1mg/kg SC Daily <sup>2</sup>	CrCl ≥ 30 mL/min Enoxaparin 40 mg SC Daily	Obesity and CrCl ≥ 30 mL/min (weight ≥ 120 kg or BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> ) Enoxaparin 0.6 mg/kg SC twice daily (TBW) <sup>2</sup>	Obesity and CrCl ≥ 30 mL/min (weight ≥ 120 kg or BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> ) Enoxaparin 40 mg SC twice daily	15 < CrCl < 30 mL/min Enoxaparin 0.5 mg/kg SC Daily <sup>2</sup> (At least 40 mg)	15 < CrCl < 30 mL/min Enoxaparin 30 mg SC Daily	CrCl ≤ 15 mL/min UFH 10000 units SC twice daily	CrCl ≤ 15 mL/min UFH 5000 units SC twice daily		
		Intervention Arm	Routine Protocol												
		CrCl <sup>1</sup> ≥ 30 mL/min Enoxaparin 1mg/kg SC Daily <sup>2</sup>	CrCl ≥ 30 mL/min Enoxaparin 40 mg SC Daily												
		Obesity and CrCl ≥ 30 mL/min (weight ≥ 120 kg or BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> ) Enoxaparin 0.6 mg/kg SC twice daily (TBW) <sup>2</sup>	Obesity and CrCl ≥ 30 mL/min (weight ≥ 120 kg or BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> ) Enoxaparin 40 mg SC twice daily												
15 < CrCl < 30 mL/min Enoxaparin 0.5 mg/kg SC Daily <sup>2</sup> (At least 40 mg)	15 < CrCl < 30 mL/min Enoxaparin 30 mg SC Daily														
CrCl ≤ 15 mL/min UFH 10000 units SC twice daily	CrCl ≤ 15 mL/min UFH 5000 units SC twice daily														
<sup>1</sup> Creatinine clearance will be calculated according to Cockcroft-Gault Formula. <sup>2</sup> Doses rounded up to nearest above 10 mg;															
Age (years), median (IQR)	62 (51-70.7)	61 (47-71)													
Sex male, n (%)	162 (58.7)	163 (57.0)													

INSPIRATION 2021							
	Hypertension, n (%)		131 (48.0)		118 (41.2)		
	Diabetes Mellitus, n (%)		82 (29.7)		73 (25.6)		
	Hyperlipidemia, n (%)		75 (27.2)		68 (23.8)		
	Coronary artery disease, n (%)		45 (16.3)		33 (11.5)		
	Obstructive airway disease, n (%)		23 (8.3)		16 (5.6)		
	Heart failure, n (%)		7 (2.5)		6 (2.1)		
	schemic cerebrovascular accidents, n (%)		6 (2.2)		11 (3.8)		
	Duration of symptoms prior to hospitalization, (d)		7 (4-8)		7 (5-10)		
	Duration of hospitalization before randomization, (d)		4 (2-6)		4 (3-6)		
	Nasal cannula, n (%)		10 (3.6)		14 (4.9)		
	Face mask, n (%)		33 (12.0)		27 (9.4)		
	Reservoir mask, n (%)		76 (27.5)		96 (33.6)		
	High-flow nasal cannula, n (%)		9 (3.3)		6 (2.1)		
	Noninvasive positive pressure ventilation, n (%)		93 (33.7)		85 (29.7)		
	Invasive positive pressure ventilation (endotracheal intubation) , n (%)		55 (19.9)		58 (20.3)		
	Aspirin, n (%)		91 (33.0)		81 (28.3)		
	Antiviral therapy, n (%)		226 (81.9)		217 (75.9)		
	Remdesivir, n (%)		168 (60.9)		170 (59.4)		
	Favipiravir, n (%)		52 (18.8)		43 (15.0)		
	Lopinavir/ritonavir, n (%)		3 (1.1)		3 (1.0)		
	Atazanavir/ritonavir, n (%)		27 (9.8)		19 (6.6)		
	Corticosteroid use, n (%)		262 (94.9)		262 (91.6)		
	Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, n (%)		78 (28.3)		74 (25.9)		
	Tocilizumab, n (%)		34 (12.3)		40 (14.0)		
Results							
Outcome		Event	Follow up period (days)	Intervention I	Intervention II	Statistical significance of differences	
						Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter
Primary endpoint							
Composite of adjudicated acute venous thromboembolism, arterial thrombosis, treatment with extracorporeal membrane oxygenation, or all-cause mortality, n (%)			30	126 (45.7)	126 (44.1)	RR=1.036 (0.863; 1.245)	
Secondary endpoints							
All-cause mortality, n (%)			30	119 (43.1)	117 (40.9)	RR=1.054 (0.868; 1.280)	
Adjudicated venous thromboembolism, n (%)				9 (3.3)	10 (3.5)	RR=0.933 (0.385; 2.260)	
Ventilator-free days, median (IQR)				30 (3 to 30)	30 (1 to 30)	p=0.5	
Safety outcomes							
Major bleeding			30	7 (2.5)	4 (1.4)	RR=1.813 (0.537; 6.126)	

INSPIRATION 2021					
Clinically relevant nonmajor bleeding		12 (4.3)	5 (1.7)	RR=2.487 (0.888; 6.967)	
Composite of major and non-major bleeding		17 (6.2)	9 (3.1)	RR=1.957 (0.888; 4.316)	
Thrombocytopenia	Mild (<100 ×103/μL)	50 (18.2)	57 (19.9)	RR=0.909 (0.646; 1.279)	
	Moderate (<50 ×103/μL)	14 (5.1)	20 (7.0)	RR=0.725 (0.374; 1.407)	
	Severe (<20 ×103/μL)	6 (2.2)	0	-	
<b>Author's conclusions: Among patients admitted to the ICU with COVID-19, intermediate-dose prophylactic anticoagulation, compared with standard-dose prophylactic anticoagulation, did not result in a significant difference in the primary outcome of a composite of adjudicated venous or arterial thrombosis, treatment with extracorporeal membrane oxygenation, or mortality within 30 days. These results do not support the routine empirical use of intermediate-dose prophylactic anticoagulation in unselected patients admitted to the ICU with COVID-19.</b>					

Tabela 36. Opis metodyki i wyników badania Zarychański 2021a

ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP (Zarychański 2021)					
Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report (Preprint; MedRxiv, 12.03.2021); NCT02735707, NCT04505774, NCT04359277, NCT04372589					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Open-label adaptive multiplatform randomized (mpRCT) controlled trial  Possibility for response-adaptive randomization (ATTACC and REMAP-CAP)  Randomization time: 21st April 2020 to 19th Dec 2020	N=1205 (randomized) N=1074 (primary analysis) <b>Patients with severe COVID-19*</b>  <u>Inclusion criteria:</u> – confirmed SARS-CoV-2, – hospitalized for COVID-19, – intensive care unit-level respiratory or cardiovascular organ support (high flow nasal oxygen ≥20 L/min, non-invasive or invasive mechanical ventilation, extracorporeal life support, vasopressors, or inotropes) <u>Exclusion criteria:</u> – admitted to the ICU for more than 48 hours (REMAP-CAP) or to hospital for more than 72 hours (ACTIV-4a, ATTACC) prior to randomization, – at imminent risk of death without an ongoing commitment to full organ support, – at high risk of bleeding, – receiving dual antiplatelet therapy, – a separate clinical indication for therapeutic anticoagulation, – history of heparin sensitivity including HIT	Ni=590 (randomized) Ni=529 (primary analysis)  <b>Therapeutic-dose anticoagulation with heparin</b>  ENX – 46,7% Dalteparin – 34,8% Tinzaparin – 7,2% UFH – 10,8%  According to local site protocols, for up to 14 days or until recovery <sup>§</sup>	Nc=615 (randomized) Nc=545 (primary analysis)  <b>Pharmacological thromboprophylaxis</b>  ENX – 52% Dalteparin – 35,7% Tinzaparin – 5,6% UFH – 4,9%  According to local practice or with guidance from the trial protocol (either standard low dose or enhanced intermediate dose)	– Heterogenous methodology of included studies (population, intervention, control) may be a source of risk of bias, – It is possible that the benefit of therapeutic anticoagulation varies according to management of the comparator group, – The open label strategy may also introduce systematic bias in the ascertainment of thrombotic events, – Pre-print status of publication	
	Age [years], mean (SD)	60.2 (13.1)	61.6 (12.5)		
	Males, %	72	68		
	Baseline treatments, %	Antiplatelet agent*	7.4	8.1	
		Remdesivir	30.5	31.1	
		Corticosteroids	79.3	79.3	
		Tocilizumab	1.8	1.7	
	D-dimer [ng/ml], %	≥2 times ULN	47.6	46.5	
	Baseline respiratory	No oxygen/supplemental oxygen	1.5	1.3	

ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP (Zarychański 2021)						
	support, %	High flow nasal oxygen	32.3	33.8		
		Non-invasive ventilation	40.2	35.9		
		Invasive mechanical ventilation	25.9	29.1		
		Vasopressors/inotropes	16.7	18.2		
	Comorbidities, %	Diabetes mellitus(type 1 or 2)	32.1	33.3		
		Severe cardiovascular disease	7.3	6.6		
		Chronic kidney disease	11.2	8		
		Chronic respiratory disease	24.1	24.2		
	Chronic liver disease	1.2	0.4			
Results						
Outcome		Therapeutic-dose anticoagulation	Usual care pharmacological thromboprophylaxis	Statistical variability of differences		
event	follow-up period (days)			relative parameter (95% CI)	absolute parameter (95% CI)	
Primary endpoint						
Organ support-free days to day 21**, median (IQR)		21	3 (-1, 16)	5 (-1, 16)	adjOR=0.87 (0.70; 1.08)	-
Secondary endpoints						
Survival to hospital discharge, n/N (%)		until discharge	340/529 (64.3)	356/545 (65.3)	adjOR=0.88 (0.67; 1.16)	-
Major thrombotic events or death <sup>^^</sup> , n/N (%)	Major thrombotic events	28	27/471 (5.7)	49/476 (10.3)	adjOR=1.05 (0.79; 1.40)	-
	Death in hospital		189/529 (35.7)	189/545 (34.7)		
	Major thrombotic events or death		200/483 (41.4)	211/494 (42.7)		
Major bleeding, n/N (%)		during the treatment period	15/482 (3.1)	12/495 (2.4)	OR=1.19 (0.57; 2.49)	-
<b>Authors' conclusions: In patients with severe Covid-19, therapeutic anticoagulation did not improve hospital survival or days free of organ support compared to usual care pharmacological thromboprophylaxis.</b>						
HIT - heparin-induced thrombocytopenia; ULN - upper limits of normal; LMWH - Low-molecular-weight heparin; adjOR –odds ratio adjusted for age (categorized into six groups), sex, site, and time period; IQR – interquartile range; ICU – intensive care unit;						
§ Recovery was defined as hospital discharge, or liberation from supplemental oxygen for ≥24 hours * Severe Covid-19 was defined as the provision of intensive care unit-level respiratory or cardiovascular organ support (high flow nasal oxygen ≥ 20 L/min, non-invasive or invasive mechanical ventilation, extracorporeal life support, vasopressors, or inotropes); ** An ordinal scale composed of survival to hospital discharge and, in survivors, the number of days free of organ support to day 21. Death in hospital through day 90 was assigned the worst outcome (-1). Among hospital survivors, the number of days free of respiratory organ support (high flow nasal cannula, noninvasive or invasive ventilation, extracorporeal life support) and cardiovascular organ support (vasopressors or inotropes) through day 21 were recorded.; ^^ A composite of myocardial infarction, pulmonary embolism, ischemic stroke, systemic arterial embolism, and in-hospital death						

**Tabela 37. Opis metodyki i wyników badania Zarychański 2021b**

ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP (Zarychański 2021b)					
Therapeutic Anticoagulation in Non-Critically Ill Patients with Covid-19 (Preprint; MedRxiv, 13.05.2021); NCT02735707, NCT04505774, NCT04359277, NCT04372589					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
<p>Open-label adaptive multiplatform randomized (mpRCT) controlled trial</p> <p>Possibility for response-adaptive randomization (ATTACC and REMAP-CAP)</p> <p>Randomization time: 21 April 2020 to 22 Jan 2021</p> <p>Participants with moderate disease stratified by baseline D-dimer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- high D-dimer (D-dimer <math>\geq 2</math> times ULN),</li> <li>- low D-dimer (D-dimer <math>&lt; 2</math> times ULN),</li> <li>- unknown D-dimer</li> </ul>	<p>N=2245 (randomized) N=2219 (final analysis)</p> <p>Hospitalized patients with moderate COVID-19</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adults</li> <li>- suspected or confirmed SARS-CoV-2 (RAMAP-CAP) or confirmed (ACTIV-4a and ATTACC),</li> <li>- expected hospital LOS <math>&gt; 48</math> hours (RAMAP-CAP) or <math>\geq 72</math> hours (ACTIV-4a and ATTACC),</li> <li>- less than 48 hours from ICU admission (RAMAP-CAP) or <math>&lt; 72</math> hours from admission OR COVID-19 confirmation (ACTIV-4a and ATTACC)</li> </ul> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- beyond 72 hours after hospital admission for COVID-19 or in-hospital SARS-CoV-2 confirmation (ATTACC, ACTIV-4a) or after 14 days following admission (REMAP-CAP),</li> <li>- if discharge was expected within 72 hours,</li> <li>- clinical indication for therapeutic anticoagulation,</li> <li>- history of heparin allergy including HIT</li> </ul>	<p>Ni=1190 (randomized) Ni=1181 (analyzed)</p> <p><b>Therapeutic-dose</b> anticoagulation with heparin</p> <p>ENX – 84,3% Dalteparin – 8% Tinzaparin – 2,5 % UFH – 4,8% DOAC – 0% Other – 0.5%</p> <p>(Pts may be switched between these interventions) for up to 14 days or until recovery\$</p>	<p>Nc=1055 (randomized) Nc=1050 (analyzed)</p> <p><b>Pharmacological thromboprophylaxis</b></p> <p>(71.7% low-dose and 26.5% intermediate-dose)</p> <p>ENX – 78,7% Dalteparin – 9,6% Tinzaparin – 3,3% UFH- 6,7% DOAC – 1.5% Other – 0,3%</p> <p>According to local practice</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Heterogenous methodology of included studies (population, intervention, control) may be a source of risk of bias,</li> <li>- Response-adaptive randomization may lead to imbalances in baseline covariates between treatment arms over time,</li> <li>- Absence of protocolized screening for venous thrombosis,</li> <li>- Pre-print status of publication</li> </ul>	
	Age (years), mean		59.0 (14.1)		58.8 (13.9)
	Males, %		60.4		56.9
	Platform of enrollment <sup>a</sup> , %	ATTACC <sup>#</sup>	55.0		48.5
		ACTIV-4a	32.8		37.3
		REMAP-CAP	12.2		14.2
	Baseline treatments, %	Antiplatelet agent*	13.0		11.0
		Remdesivir	36.3		36.5
		Corticosteroids	60.6		63.3
		Tocilizumab	0.5		0.7
	Baseline D-dimer, %	$\geq 2$ times ULN	29		28
		$< 2$ times ULN	49		48
		Unknown	22		24
	Baseline respiratory suport, %	None	13.2		11.7
		Low flow nasal cannula/face mask	66.8		66.3
High flow nasal cannula		2.1	2.7		
Non-invasive mechanical ventilation		1.8	2.3		
Unspecified**		16.1	17.1		
Comorbidities, %	Hypertension	53.4	50.1		

ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP (Zarychański 2021b)						
		Diabetes mellitus	29.8	29.6		
		Severe cardiovascular disease	10.6	10.6		
		Chronic kidney disease	7.1	6.7		
		Chronic respiratory disease	22	21.5		
		Immunosuppressive disease	9.2	10.2		
Results						
Outcome			Therapeutic-dose anticoagulation with heparin	Usual care pharmacological thromboprophylaxis	Statistical variability of differences	
event	follow-up period (days)	relative parameter (95% CI)			absolute parameter (95% CI)	
Primary endpoint						
Organ support-free days ^^	Total	21	ND	ND	<b>adjOR=1.29 (1.04; 1.61)</b>	-
	High D-dimer		ND	ND	adjOR=1.31 (1.00; 1.76)	-
	Low D-dimer		ND	ND	adjOR=1.22 (0.93; 1.57)	-
	Unknown D-dimer		ND	ND	adjOR=1.32 (1.00; 1.86)	-
Secondary endpoints						
Survival to hospital discharge, n/N (%)	Total	ND	1085/1171 (92.7)	962/1048 (91.8)	adjOR=1.21 (0.87; 1.68)	-
	High D-dimer		305/339 (90.0)	260/291 (89.3)	adjOR=1.16 (0.79; 1.71)	-
	Low D-dimer		538/570 (94.4)	477/505 (94.5)	adjOR=1.19 (0.81; 1.74)	-
	Unknown D-dimer		242/262 (92.4)	225/252 (89.3)	adjOR=1.20 (0.81; 1.83)	-
Survival without organ support, n/N (%)	Total	28	932/1175 (79.3)	789/1046 (75.4)	<b>adjOR=1.30 (1.05; 1.61)</b> <b>^RR=1.05 (1.01; 1.10)</b>	<b>^NNT=26 (13.6; 249.7)</b>
	High D-dimer		257/338 (76.0)	205/290 (70.7)	adjOR=1.40 (0.96; 2.03)	-
	Low D-dimer		466/575 (81.0)	396/503 (78.7)	adjOR=1.22 (0.90; 1.65)	-
	Unknown D-dimer		209/262 (79.8)	188/253 (74.3)	adjOR=1.31 (0.87; 1.99)	-
Survival without intubation, n/N (%)	Total	28	1052/1181 (89.1)	923/1050 (87.9)	adjOR=1.22 (0.93; 1.59)	-
	High D-dimer		300/343 (87.5)	253/292 (86.6)	adjOR=1.14 (0.71; 1.84)	-
	Low D-dimer		521/576 (90.5)	457/505 (90.5)	adjOR=1.20 (0.80; 1.83)	-
	Unknown D-dimer		231/262 (88.2)	213/253 (84.2)	adjOR=1.29 (0.79; 2.18)	-
Survival to hospital discharge without major thrombosis, n/N (%)	Total	ND	1086/1180 (92)	942/1046 (90.1)	<b>adjOR=1.39 (1.02; 1.88)</b> <b>^RR=1.02 (0.996; 1.05)</b>	-
	High D-dimer		305/343 (88.9)	253/292 (86.6)	adjOR=1.29 (0.78; 2.13)	-
	Low D-dimer		540/576 (93.8)	473/505 (93.7)	adjOR=1.27 (0.78; 2.07)	-
	Unknown D-dimer		241/261 (92.3)	216/249 (86.7)	adjOR=1.64 (0.92; 3.00)	-
Freedom from major bleeding, n/N (%)	Total	ND	1158/1180 (98.1)	1038/1047 (99.1)	adjOR=0.56 (0.27; 1.11)	-
	High D-dimer		335/343 (97.7)	288/292 (98.6)	adjOR=0.62 (0.23; 1.67)	-



ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP (Zarychański 2021b)						
	Low D-dimer		564/576 (97.9)	503/505 (99.6)	adjOR=0.43 (0.16; 1.08)	-
	Unknown D-dimer		259/261 (99.2)	247/250 (98.8)	adjOR=1.30 (0.36; 4.83)	-
<b>Authors' conclusions:</b> In non-critically ill patients with COVID-19, an initial strategy of therapeutic-dose anticoagulation with heparin increases the probability of survival to hospital discharge with reduced use of organ support.						

**Tabela 38. Opis metodyki i wyników badania Helmes 2021**

Helmes 2021				
Higher anticoagulation targets and risk of thrombotic events in severe COVID-19 patients: bi-center cohort study				
Methodology	Population	Intervention I	Intervention II	Limitations
Retrospective study  Country: France  Duration of the study: 03.03.2020 – 30.05.2020	N=179 Patients admitted in ICU for COVID-19 ARDS  <u>Inclusion criteria:</u> – “Prophylactic group” included patients treated with standard or reinforced prophylactic dosage of heparin – (low molecular weight heparin LMWH-ENX— up to 6000 IU/12 h SC in obese patients or unfractionated – heparin UFH 200 IU/kg/24 h if creatinine clearance < 30 mL/min). Therapeutic anticoagulation included patients who received LMWH at curative dose – (100 IU/kg/12 h SC based on actual weight, without exceeding 10,000 IU/12 h or UFH 500 IU/kg/24 h if creatinine clearance < 30 mL/min) <u>Exclusion criteria:</u> – Patients were excluded if: (i) they were diagnosed with a thrombotic/ischemic event before or on the day of ICU admission; (ii) they had any contra indication to anticoagulation, (iii) they were already under therapeutic anticoagulation on ICU admission (Fig. 1, flowchart). – Patients under prophylactic anticoagulation at ICU admission were eligible if they had no exclusion criteria.	N=71 <b>Therapeutic Group</b> LMWH- ENX: 100 IU/kg/12 h based on actual weight, without exceeding 10,000 IU/12 h UFH 500 IU/kg/24 h if creatinine clearance < 30 mL/min)	N=108 <b>Prophylactic Group</b> LMWH- ENX 6000 IU/12 h in obese patients or UFH 200 IU/kg/24 h if creatinine clearance < 30 mL/min)	The current study has several limitations: being an observational study, it can therefore not fully account for unmeasured confounding factors, including non-systematic screening for thrombotic complications for example, and we will therefore not be able to draw reliable conclusions, without further studies. Then, we have included a relatively small number of patients, which may alter the generalizability of the study. Finally, the lack of routine screening for thrombotic events is also a limitation, and has probably led us to under-estimate thrombotic complications.
	Age (years), median (IQR)	64 [53; 71]	61 [51; 70]	
	Sex male, n (%)	47 (66.2)	83 (76.9)	
	Malignancies/hemopathies, n (%)	4 (5.6)	4 (3.7)	
	Diabetes Mellitus, n (%)	18 (25.3)	13 (12.0)	
	Cardiovascular diseases, n (%)	33 (46.5)	43 (39.8)	
	Respiratory disease, n (%)	8 (11.3)	12 (11.1)	
	Chronic kidney disease, n (%)	11 (15.5)	5 (4.6)	
Supportive treatments	Invasive mechanical ventilation—n (%)	71 (100)	108 (100)	
	RRT—n (%)	19 (26.8)	16 (14.8)	
	ECMO—n (%)	6 (8.5)	5 (4.6)	

Helmes 2021					
Results					
Outcome		Intervention I	Intervention II	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period, median (days)			Relative parameter (95%CI) /p	Absolute parameter
ICU length of stay (days)—median, IQR	-	10 [6; 19]	9 [5; 18]	p=0.27	
ICU mortality—n (%)		11 (15.5)	20 (18.5)	OR=0.807 (0.360– 1.805)^	
Thromboembolic complications—n (%)		15 (21.1)	42 (38.9)	OR=0.421 (0.211; 0.838)^	
Pulmonary embolisms – n (%)		3 (4.2)	22 (20.4)	OR=0.172 (0.050; 0.600)^	
Deep vein thrombosis—n (%)		1 (1.4)	10 (9.3)	OR=0.140 (0.018; 1.119)^	
Cerebral ischemic attack—n (%)		0	6 (5.6)	OR = 0.110 (0.006; 1.989)^	
RRT filter/thrombosis—n (%)		13 (16.7)	19 (17.6)	OR=1.050 (0.482; 2.288)^	
Nb of RRT filter per day of RRT—median, IQR		2.0 [1.0; 5.0]	3.0 [2.0; 7.0]	p=0.52	

**Author's conclusions: Increasing the anticoagulation of severe COVID-19 patients to a therapeutic level might decrease thrombotic complications without increasing their bleeding risk.**

Tabela 39. Opis metodyki i wyników badania Lynn 2021

Lynn 2021					
The effect of anticoagulation on clinical outcomes in novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in a U.S. cohort					
Methodology	Population	Intervention I	Intervention II	Limitations	
retrospective observational study  Country: USA  Duration of the study: 15.03.2020 – 31.05.2020	N= 402 patients with confirmed COVID-19 infection  <u>Exclusion criteria:</u> – patients who received neither prophylactic nor therapeutic AC	N <sub>1</sub> = 152  <b>Therapeutic AC</b>  (1 mg/kg twice a day or 1.5 mg/kg daily subcutaneous ENX, and direct oral anticoagulants)	N <sub>2</sub> = 250  <b>Prophylactic AC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- This is a letter</li> <li>- patients were not uniformly selected for therapeutic AC based on D-dimer or critical illness.</li> <li>- Therapeutic AC was empirically initiated for ICU patients regardless the level of specific biomarker and critical illness was determined by bed location (ICU vs Medicine floor) without additional metrics to measure concurrently for disease severity.</li> <li>- After adjusting the results were not statistically significant, but author's did not publish this results.</li> </ul>	
	Age >60 years	94 (61.8)	136 (54.4)		
	Sex, male, n (%)	83 (55.7)	133 (52.6)		
	Chronic pulmonary disease, n (%)	41 (27.5)	63 (25.7)		
	Cancer, n (%)	5 (3.4)	13 (5.3)		
	Cardiovascular disease, n (%)	84 (56.4)	96 (37.9)		
	Hypertension, n (%)	101 (67.8)	176 (69.6)		
	Diabetes, n (%)	69 (46.3)	109 (43.1)		
Results					
Outcome		Intervention I	Intervention II	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period (days)			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter
Hospital mortality, unadjusted, %	entire hospital course	34.8	15.2	OR=3.42 (2.06, 5.67)]. <sup>^</sup>	-
Hospital mortality, adjusted for disease severity / D-dimer level / intubation		-	-	No statistical difference	-
Safety					
Clinically significant adverse events, %		3	9	-	-
<b>Author's conclusions: Despite the limitations, our study provides important insight regarding the use of anticoagulation for COVID-19 patients.</b>					
<sup>^</sup> the authors have chosen the group treated with therapeutic doses as the reference group. In order to standardize the results, OR was calculated (own calculations) taking the group treated with the prophylactic dose as a reference.					

Tabela 40. Opis metodyki i wyników badania Martinelli 2021

Martinelli 2021						
Increasing dosages of low-molecular-weight heparin in hospitalized patients with Covid-19						
Methodology	Population		Intervention I	Intervention II	Limitations	
Prospective observational study  Country: Italy  Duration of the study: 9.03.2020 – 20.04.2020	N= 278  <u>Inclusion criteria:</u> – Covid-19 confirmed by reverse-transcriptase- polymerase-chain-reaction on the nasal swab  <u>Exclusion criteria:</u> – low platelet count (< 50 × 10 <sup>9</sup> / liter) – active bleeding – renal insufficiency – no prophylaxis or prophylaxis with fondaparinux, and indication for long-term oral anticoagulant therapy		N <sub>1</sub> = 127  <b>ENX high dosage</b> (Patients in the ICU received 1 mg/kg twice daily, those in high-intensity of care wards 0.7 mg/kg twice daily and those in low intensity of care wards 1 mg/kg daily.)	N <sub>2</sub> = 151 <b>ENX standard dosage</b> (40 mg daily increased to 60 mg daily in obese)  ENX high dosage (Patients in the ICU received 1 mg/kg twice daily, those in high-intensity of care wards 0.7 mg/kg twice daily and those in low intensity of care wards 1 mg/kg daily.)	- The employed dosage regimens were not randomly assigned to consecutive patients. Patients received high dosage regimens of ENX, tailored on the severity of the disease. - Selection criteria led to the exclusion of approximately 40% of patients of the whole cohort, limiting the generalizability of the results but also reducing the occurrence of confounding factors. - The incidence rate of fatal pulmonary embolism remains unknown because autopsies were not carried out. - The analyses on the first ward of admission (presented in supplements) are less robust than the main analyses owing to the small number of cases. Other potential unknown or unrecorded confounders, such as an increased experience in the care of patients with Covid-19 and change in pharmacological treatments, may have influenced our findings	
	median duration of treatment		6 days	10 days		
	Age, years, median (IQR)		60 (51–69)	58 (49–66)		
	Sex, male, n (%)		82 (64.6)	99 (65.6)		
	Comorbidities, n (%)	None	55 (43.3)	64 (42.4)		
		One	41 (32.3)	53 (35.1)		
		Two or more	31 (24.4)	34 (22.5)		
	Platelet count—n/mm <sup>3</sup> , n (%)		259 (171–350)	253 (185–341)		
	Oxygen supplementation, n (%)		56 (44.1)	52 (34.4)		
	High flux nasal cannula, n (%)		4 (3.1)	10 (6.6)		
	Non-invasive ventilation, n (%)		29 (22.8)	56 (37.1)		
	Endotracheal intubation, n (%)		21 (16.5)	17 (11.3)		
	Results					
Outcome			Intervention I	Intervention II	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period, median (days)				Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter
Death	No. of events/ no. patient-days	7	12/1472	21/1141	-	-
	Cumulative incidence, %	21	15.0 (6.0–24.0)	22.0 (12.3–31.6)	-	-
	Incidence rate, (95% CI) (patient-months)	7	0.25 (0.13–0.43)	0.56 (0.36–0.84)	HR= 0.48 (0.23–0.98) HR*= 0.36 (0.18–0.76)	-
Mortality combined with clinical deterioration	No. of events/ no. patient-days	7	24/1472	50/1141	-	-
	Cumulative incidence, %	21	23.6 (14.0–33.2)	40.2 (30.6–49.8)	-	-
	Incidence rate, (95% CI) (patient-months)	7	0.49 (0.32–0.72)	1.33 (1.00–1.73)	HR= 0.45 (0.27–0.73) HR*= 0.39 (0.23–0.62)	-
Venous	No. of events/ no. patient-days	7	16/1472	20/1141	-	-

Martinelli 2021						
thromboembolism	Cumulative incidence, %	21	22.2 (10.4–34.0)	31.6 (6.3–56.9)	-	-
	Incidence rate, (95% CI) (patient-months)	7	0.33 (0.20–0.52)	0.53 (0.33–0.80)	HR= 0.62 (0.31–1.24) HR*= 0.52 (0.26–1.05)	-
Bleeding	No. of events/ no. patient-days	7	4/1472	0/1233	-	-
	Cumulative incidence, %	21	4.6 (0.0–10.3)	0.0	-	-
	Incidence rate, (95% CI) (patient-months)	7	0.08 (0.03–0.20)	0.0	-	-
<b>Author's conclusions: with all the limitations of a non-randomized study, we observed that patients with Covid-19 receiving high doses of ENX tailored to the severity of their clinical conditions had reduced mortality, clinical deterioration, and VTE by approximately 50–60% compared to patients on standard doses.</b>						
HR* - Hazard ratio for the multivariable Cox proportional-hazard model including adjustment for age, sex, body mass index and comorbidities (dichotomic variable defined by the presence of < 2 or ≥ 2 comorbidities)						

**Tabela 41. Opis metodyki i wyników badania Mennuni 2021**

Mennuni 2021					
Clinical outcome with different doses of low-molecular-weight heparin in patients hospitalized for COVID-19					
Retrospective, multicenter study  Country: Italy  Duration of the study: 20.02.2020 – 12.05.2020	N=100 patients with COVID-19	N=149	N=287	The retrospective design and the conduction of the study during a National Emergency contributed to the lack of some, although limited, data, which were not available. Given the observational nature, the study should not be used to definitely rule out either benefit or harm of different ENX dosing regimens. However, the consistency of the results across multiple adjustments and analyses is reassuring for the robustness of our findings. Nevertheless, the risk of unmeasured confounding remains. Finally, our results specifically refer to ENX and whether they are also generalizable to other LMWH molecules is unknown.	
	<u>Inclusion criteria:</u> aged ≥ 18 years, treatment with LMWH	<b>Higher dose</b> ENX > 4000 IU daily	<b>Prophylactic dose</b> ENX 4000 IU daily		
	<u>Exclusion criteria:</u> not received LMWH, lack of information on the LMWH dose; treatment with fondaparinux or oral anticoagulant agents.				
	Age (years), median (IQR)	70.2 ± 13.0	71.2 ± 15.6		
	Sex male, n (%)	90 (60.4)	159 (55.4)		
	Arterial hypertension, n (%)	93 (62.4)	152 (53.0)		
	Diabetes Mellitus, n (%)	66 (23.0)	29 (19.5)		
	Obesity, n (%)	34 (14.7)	33 (27.5)		
	Smoking, n (%)	20 (13.4)	40 (13.9)		
	Heart failure, n (%)	27 (18.1)	41 (14.3)		
	Atrial fibrillation, n (%)	34 (22.8)	22 (7.7)		
	Peripheral vascular disease	20 (12.4)	45 (15.7)		
	Chronic obstructive pulmonary disease	12 (8.1)	35 (12.2)		
Chronic renal failure	17 (11.4)	51 (17.8)			
History of cancer	25 (16.8)	56 (19.5)			
Chronic liver disease	3 (2.0)	(3.5)			
Results					
Outcome		Intervention I	Intervention II	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period			Relative parameter (95%CI) /p	Absolute parameter
All-cause death		40 (26.9)	73 (25.4)	OR=1.076 (0.686; 1.686)^	
Cardiovascular death		19 (12.8)	11 (3.9)	OR= 3.667 (1.696; 7.930)^	
Venous thromboembolism		19 (12.8)	3 (1.1)	OR=13.836(4.023; 47.583)^	
New-onset severe ARDS		74 (49.7)	56 (19.5)	OR=4.070 (2.637; 6.282)^	
Need of mechanical ventilation		38 (25.5)	15 (5.2)	OR=6.208 (3.283; 11.739)^	
Major bleeding <sup>a</sup>		1 (4.8)	1 (1.5)	OR=3.200 (0.191; 53.521)^	
Clinically relevant non-major bleeding <sup>a</sup>		1 (4.8)	2 (3.1)	OR=1.575 (0.136; 18.299)^	
In-hospital length of stay (days) <sup>b</sup>		17 (11–25)	13 (8–18)	p< 0.001	
<b>Author's conclusions: in the cohort of patients with Covid-19 treated with high ENX dosages we observed a 60% reduction of mortality and clinical deterioration and a 50% reduction of venous thromboembolism compared to standard dosage prophylaxis. However, 3% of patients on high ENX dosages had non-fatal major bleeding.</b>					

a Bleeding was assessed in a subgroup including 65 consecutive patients in the prophylaxis and 21 patients in the higher dose group

b Expressed as median (interquartile range)

**Tabela 42. Opis metodyki i wyników badania Canoglu 2020**

Canoglu 2020					
Therapeutic dosing of low-molecular-weight heparin may decrease mortality in patients with severe COVID-19 infection					
Methodology	Population	Intervention I	Intervention II	Limitations	
Retrospective, single-center, observational study Country: Turkey Duration of the study: 11.03.2020 – 31.04.2020	N= 154 Patients with severe COVID-19 pneumonia  <u>Inclusion criteria:</u> – Diagnosis of SARS-CoV-2 confirmed using real-time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT-PCR) performed for the nasopharyngeal and oropharyngeal swab samples – tachypnea (>30/min.); – SpO2 <90%; – poor prognostic criteria (lymphocyte count <800/μL or C-reactive protein >40 mg/L or ferritin >500 ng/mL or D-dimer >1000 μg/L); – bilateral diffuse pneumonia on chest radiography or lung computed tomography – no requirement for invasive or non-invasive mechanical ventilation – clinical presentation unrelated to ARDS on hospital admission <u>Exclusion criteria:</u> – age <18 years – bleeding diathesis – hospital stay <5 days – lack of information about laboratory tests and anticoagulant treatment – mild COVID-19 pneumonia – use of anticoagulant for other indications prior to hospital admission	N <sub>1</sub> =56  <b>therapeutic dose</b>  LMWH (ENX) (1 mg/kg twice daily)	N <sub>2</sub> = 98  <b>prophylactic dose</b>  LMWH (ENX) (0.5 mg/kg twice daily)	- Lack of information about bleeding complications. - LMWH was not compared with other anticoagulant therapies. - There was no comparison between two groups on the APACHE score, comorbidities and demographic data - Used different doses of LMWH in different clinics in our hospital - No information about follow up time	
	Age, years, median (IQR)	60 (20.5)			
	Sex, male, n (%)	96 (62.3)			
	Hypertension, n (%)	66 (43)			
	Diabetes, n (%)	35 (23)			
	Heart disease, n (%)	35 (23)			
	Pulmonary disease, n (%)	25 (16)			
	Kidney disease, n (%)	8 (5)			
	<b>Results</b>				
Outcome		Intervention I	Intervention II	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period (days)			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Mortality, n (%)	-	10 (18)	44 (45)	OR= 0.267 (0.121; 0.589) <sup>^</sup>	-
ICU admission, n (%)	-	28 (50)	46 (47)	p= 0.063 <sup>^</sup>	-
Multiple logistic regression analysis with mortality as dependent variable (LMWH prophylactic dose)		-	-	OR= 6.495 (2.393; 17.627)	-
Multiple logistic regression analysis with mortality as dependent variable (Platelet)		-	-	OR= 0.993 (0.897; 0.999)	-
<b>Author's conclusions: Therapeutic dosing of LMWH may decrease mortality in patients with severe COVID-19 infected pneumonia. More aggressive thromboprophylaxis regimens using higher doses of heparin should be evaluated in prospective studies.</b>					

Tabela 43. Opis metodyki i wyników badania Jonmarker 2020

Jonmarker 2020						
Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients						
Methodology	Population	Intervention I	Intervention II	Intervention III	Limitations	
Retrospective observational study  Country: Sweden  Duration of the study: 03.2020 – 04.2020	N= 152  <u>Inclusion criteria:</u> – all critically ill COVID-19 patients with respiratory failure, admitted to ICU – chronic AC therapy at hospital admission, for other reasons than DVT and/or PE.  <u>Exclusion criteria:</u> – discharged the same day as ICU admission – ongoing anticoagulant (AC) therapy prior to ICU due to deep venous thrombosis, DVT, and/or PE, or if they had no initial treatment with thromboprophylaxis in the ICU	N <sub>3</sub> = 37  <b>High dose</b>  Tinzaparin: ≥ 175 IU/kg Dalteparin: ≥ 200 IU/kg	N <sub>2</sub> = 48  <b>Medium dose</b>  Tinzaparin: > 4500 IU (but < 175 IU/kg)  Dalteparin: > 5000 IU (but < 200 IU/kg)	N <sub>1</sub> =67  <b>Low dose</b> tinzaparin 2500–4500 IU dalteparin 2500–5000 IU	- The choice of dosing strategy followed the local recommendations and were modified over time. The study groups reflect the progression from low to high-dose thromboprophylaxis based on modifications of local clinical guidelines over time. - Patients were grouped according to initial dose of thromboprophylaxis at admission to the ICU, and outcomes in relation to total dose thromboprophylaxis received have not been analyzed. - Other factors might have affected outcome (ventilation, drugs). During the study period, the ventilation strategy was changed. - It was early on not always possible to perform computed tomography-scans to diagnose PE or Pulmonary Thromboses, PT. - Groups sizes are relatively small. - This study refers only to critically ill patients.	
	Age, years, median (IQR)	63 (54–70)	58 (51–66)	63 (52–71)		
	Male sex, n (%)	31 (83.8)	35 (72.9)	59 (88.1)		
	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	15 (41.7)	23 (48.9)	20 (31.8)		
	Hypertension, n (%)	17 (46.0)	20 (41.7)	32 (47.8)		
	Diabetes without complications, n (%)	5 (13.5)	6 (12.5)	8 (11.9)		
	Diabetes with complications, n (%)	2 (5.4)	0 (0.0)	4 (6.0)		
	Obstructive pulmonary disease, n (%)	7 (18.9)	11 (22.9)	12 (17.9)		
	Ischemic heart disease, n (%)	4 (10.8)	2 (4.2)	6 (9.0)		
	Renal failure, n (%)	0 (0.0)	3 (6.3)	6 (9.0)		
	Liver disease, n (%)	1 (2.7)	1 (2.1)	1 (1.5)		
	Immunosuppression, n (%)	2 (5.4)	1 (2.1)	5 (7.5)		
	Malignancy, n (%)	2 (5.4)	1 (2.1)	6 (9.0)		
	Vitamin K antagonist, n (%)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)		
	Direct oral anticoagulation, n (%)	4 (10.8)	1 (2.1)	3 (4.5)		
	Antiplatelet therapy, n (%)	3 (8.1)	3 (6.3)	9 (13.4)		
Invasive Respiratory support, n (%)	20 (54.1)	34 (70.8)	50 (74.6)			
Results						
Outcome		Intervention I	Intervention II	Intervention III	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period (days)				Relative parameter (95%CI) /p	Absolute parameter
Mortality, n (%)	28	5 (13.5)	12 (25.0)	26 (38.8)	p= 0.02	-
Mortality, n (%)			12 (25.0)	26 (38.8)	Intervention 2 vs intervention 3 HR= 0.88 (0.43; 1.83) HR1= 0.88 (0.43; 1.83) HR2= 0.87 (0.42; 1.82)	-



**Jonmarker 2020**

Mortality, n (%)	5 (13.5)	-	26 (38.8)	Intervention 1 vs Intervention 3 HR= 0.33 (0.13; 0.87) HR1= 0.33 (0.13; 0.87) HR2= 0.30 (0.11; 0.81)	-
ICU-free days alive, days, median (IQR)	18 (0–26)	11 (0–19)	0 (0–20)	p= 0.07	-
Thromboembolic events, n (%)	1 (2.7)	9 (18.8)	12 (17.9)	p= 0.04	-
Bleeding events, n (%)	1 (2.7)	7 (14.6)	8 (11.9)	p= 0.16	-
Platelet count, 109/L, lowest, median (IQR)	314 (218–370)	257 (197–290)	203 (164–282)	p= 0.003	-

**Author’s conclusions: Among critically ill COVID-19 patients with respiratory failure, high-dose thromboprophylaxis was associated with a lower risk of death and a lower cumulative incidence of thromboembolic events compared with lower doses.**

HR<sub>1</sub> – adjusted for sex, age (continuously), body mass index (</≥ 30 kg/m<sup>2</sup> and missing [n = 6]), invasive mechanical ventilation (yes/no), and Simplified Acute Physiology Score III (continuously); HR<sub>2</sub> – adjusted like the multivariable model but with body mass index imputed due to missing values (n = 6), and flexibly modeled with restricted cubic splines at three knots over the percentile (10th, 50th, and 90th) distribution of body mass index in the population

Tabela 44. Opis metodyki i wyników badania Lemos 2020

Lemos 2020					
Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID)					
Methodology	Population	Intervention I	Control	Limitations	
RCT  Country: Brasil  Duration of the study: 18.02.2020 – 20.04.2020	N=20 symptomatic patients with laboratory-proven COVID-19 <u>Inclusion criteria:</u> age over 18 years-old, SARS-CoV-2 infection confirmed by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), presence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) according to the Berlin definition [11], severe clinical presentation with respiratory failure requiring mechanical ventilation, D-dimer levels greater than 1000 µg/L; prothrombin time/international normalized ratio (INR) < 1.5; activated partial thromboplastin time (aPTT)/ratio < 1.5, and platelet count greater than 100,000/mm <sup>3</sup> . <u>Exclusion criteria:</u> patients with age greater than 85 years-old, creatinine clearance (CrCl) < 10 mL/min, severe circulatory shock with a dose of norepinephrine higher than 1.0 µg/kg/min, chronic renal failure in renal replacement therapy, Child B and C chronic liver disease, advanced diseases, such as active cancer, heart failure with functional class III and IV (New York Heart Failure Association), chronic obstructive pulmonary disease using home oxygen, advanced dementia, significant disability from stroke or severe head injury, cardiorespiratory arrest, pregnant women, recent major surgery or severe trauma in the last 3 weeks, recent stroke in the last 3 months, active bleeding, blood dyscrasia such as hemophilia, Von Willebrand factor deficiency, participation in another clinical investigation, indication for therapeutic anticoagulation due to pulmonary embolism, and acute coronary syndrome.	N=10  <b>Therapeutic ENX</b> <75, CrCl>50 mL/min - 1 mg/Kg >75; CrCl>50 mL/min - 0.75 mg/Kg >75; CrCl 30- 50 mL/min -1 mg/Kg >75; CrCl 10 - 30 mL/min: 0.75 mg/Kg >75; CrCl<10 mL/min - 1 mg/Kg	N=10  <b>Prophylactic anticoagulation</b> <b>UFH (5 patients)</b> <b>LMWH (5 patients)</b> UFH: 5000 IU (if weight < 120 kg) 7500 IU TID (if weight > 120 kg) ENX: 40 mg	The main limitation of our investigation is that this single center study with a small sample size did not have sufficient power to assess a difference in mortality between the two groups. The incidence of bleeding may be higher in patients older than those included in this study. Moreover, critically ill COVID-19 patients could have the documentation of clinically overt bleeding impaired due to difficulties in performing imaging tests. Despite this, five out of six patients with hemoglobin drop higher than 5 g/dL recovered from the disease and received hospital discharge without any evidence of significant hemorrhage such as intracranial bleeding.	
	Age (years), mean	55 ± 10	58 ± 16		
	Sex male, n (%)	9(90)	7(70)		
	Hypertension, n (%)	4(40)	3(30)		
	Diabetes Mellitus, n (%)	4(40)	3(30)		
	Cardiovascular disease, n (%)	1(10)	1(10)		
	ICU stay before enrollment (days), median (IQR)	0(0–2)	1(0–2)		
	Prophylactic anticoagulation, n (%)	4(40)	7(70)		
	Therapeutic anticoagulation, n (%)	0	0		
	Results				
Outcome		Intervention I	Intervention II	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period, median (days)			Relative parameter (95%CI) /p	Absolute parameter
Ventilator-free days, median (IQR)	28 days	15(6–16)	0(0–11)	p=0.028	-
All cause 28-day mortality, n (%)		1(10)	3(30)	RR=0.333 (0.041; 2.686)^	-
In-hospital mortality, n (%)		2(20)	5(50)	RR= 0.400 (0.100; 1.599)^	-
ICU-free days, median (IQR)		12(2–12)	0(0–10)	p=0.067	-

Lemos 2020					
Length of hospital stay; days, median (IQR)		31(22–35)	30(23–38)	p= 0.838	-
Thrombotic events, n (%)		2(20)	2(20)	RR=1	-
Minor bleeding		2(20)	0(00)	RR= 5.000 (0.270; 92.622)^	-
Bleeding requiring medical attention		4(40)	2(20)	RR= 2.000 (0.467; 8.557)^	-
<b>Author's conclusions: Therapeutic ENX improves gas exchange and decreases the need for mechanical ventilation in severe COVID-19.</b>					

**Tabela 45. Opis metodyki i wyników badania Paolisso 2020**

Paolisso 2020					
Preliminary Experience With Low Molecular Weight Heparin Strategy in COVID-19 Patients					
Metodologia	Populacja	Interwencja 1	Interwencja 2	Ograniczenia	
<p>Badanie obserwacyjne retrospektywne, jednośrodkowe</p> <p>Kraj: Włochy</p> <p>Czas trwania: 01.03.2020 – 10.04.2020</p> <p>Cel: zbadanie związku między różnymi dawkami heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH*) a śmiertelnością wśród hospitalizowanych pacjentów z COVID-19.</p>	<p>N = 450</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z laboratoryjnie potwierdzonym COVID-19.</p> <p><u>Kryteriami wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skaza krwotoczna,</li> <li>• pobyt w szpitalu &lt;5 dni,</li> <li>• brak informacji o parametrach krzepnięcia i stosowanych lekach,</li> <li>• wiek &lt;18 lat</li> <li>• wszelkie choroby wymagające leczenia przeciwzakrzepowego, takie jak migotanie przedsionków, protezy zastawek serca czy żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.</li> </ul>	<p>n1 = 89</p> <p>ENX 40-60mg dwa razy dziennie</p> <p>Hydroksychlorochina: 80 (89.9)</p> <p>Tocilizumab: 24 (27)</p> <p>Średni wiek: 60 (54-74)</p> <p>Mężczyźni: 56 (63)</p> <p>Obecni/byli palacze: 25 (28.1)</p> <p>Cukrzyca typu II: 13 (14.6)</p> <p>Choroba nowotworowa: 6 (6.7)</p>	<p>n2 = 361</p> <p>ENX 40-60mg raz dziennie</p> <p>Hydroksychlorochina: 283 (78.4)</p> <p>Tocilizumab: 48 (13.3)</p> <p>Średni wiek: 67 (55-79)</p> <p>Mężczyźni: 227 (63)</p> <p>Obecni/byli palacze: 81 (22.4)</p> <p>Cukrzyca typu II: 52 (14.4)</p> <p>Choroba nowotworowa: 45 (12.5)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mała populacja badana</li> </ul>	
Wyniki					
Punkt końcowy		Interwencja 1 n/ni (%)		Interwencja 2 n/nk (%)	
Zdarzenie	Czas obserwacji (dni)	Interwencja 1 n/ni (%)		Interwencja 2 n/nk (%)	
				Statystyczna znamienność różnic	
				parametr względny (95% CI)	parametr bezwzględny
Śmierć z jakiegokolwiek przyczyny	bd	4/89 (4.5)	75/361 (20.8)	RR= 0,22 (0,08-0,58)^ OR= 0,179 (0,064-0,505)^, p=0.001	-
Przyjęcie na OIT	bd	13/89 (14.6)	57/361 (15.8)	RR= 0,92 (0,53-1,61)^, p=0.8	-
Intubacja	bd	9/89 (10.1)	53/361 (14.7)	RR= 0,69 (0,35-1,34)^, p=0.2	-
Długość pobytu w szpitalu; Md (IQR)	bd	8 (6–14)	10 (6–13)	p=0.4	-
*LMWH - heparyna drobnocząsteczkowa, HDCz (ang. Low Molecular Weight Heparin, LMWH)					
^obliczenia własne Agencji					
<b>W badaniu istotne 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 40-60mg enoksaparyny raz dziennie.</b>					

Tabela 46. Opis metodyki i wyników badania Flam 2020

Flam 2020					
Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19					
Methodology	Population	Intervention	Control I	Control II	Limitations
Retrospective nationwide register-based cohort study  Country: Sweden  Duration of the study: 02.2020 – 05.2020	N= 459 402  <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• age 45 – 84 years</li> <li>• recorded diagnosis of AF, ischaemic heart disease, heart failure or cardiomyopathy, stroke or transient ischaemic attack, systemic thromboembolism, or vascular disease</li> <li>• resided in Sweden throughout the last year</li> <li>• Patients who had at least one drug prescription or specialist care contact within the previous three years</li> </ul> <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOAC use with non-AF indication</li> <li>• recent but ceased DOAC use</li> <li>• possible DOAC contraindication</li> <li>• recent warfarin use or likely warfarin indication</li> <li>• recent hospital admission</li> <li>• recent venous thromboembolism</li> <li>• recent use of heparins</li> </ul>	N <sub>i</sub> = 103 703  DOAC (dabigatran, apixaban, rivaroxaban or edoxaban)	N <sub>k1</sub> = 36 875  No DOAC use within 12 months before the index date.  Patients with atrial fibrillation or flutter (AF) – subgroup of Control II.	N <sub>k2</sub> = 355 699  No DOAC use within 12 months before the index date.  Patients with CVD (AF, ischaemic heart disease, heart failure/cardiomyopathy, stroke, transient ischaemic attack, systemic thromboembolism, or vascular disease).	- This study includes people who used DOAC before contracting COVID-19 - DOAC users may have some risk factors that led to increased risk of severe COVID-19 outcomes - Ongoing use of a DOAC was defined as a prescription for any of these drugs. It is uncertain if patients have really used them. - This study includes only patients over 45 years old and with CVD.
	Age, years, mean (SD)	73.6 (7.6)	66.4 (10.5)	69.3 (9.6)	
	Sex, male, n (%)	62 488 (60.3)	25 020 (67.9)	214 041 (60.2)	
	Dabigatran	10 349 (10.0)	-	-	
	Apixaban	72 347 (69.8)	-	-	
	Rivaroxaban	18 781 (18.1)	-	-	
	Edoxaban	2226 (2.1)	-	-	
	Ischaemic heart disease	24 519 (23.6)	7320 (19.9)	167 019 (47.0)	
	Heart failure/cardiomyopathy	26 544 (25.6)	4442 (12.0)	46 889 (13.2)	
	Valve disorder	11 456 (11.0)	3611 (9.8)	20 249 (5.7)	
	Ischaemic stroke/TIA/ systemic thromboembolism	17 650 (17.0)	2853 (7.7)	102 916 (28.9)	
	Haemorrhagic/unspecified stroke	6451 (6.2)	1849 (5.0)	35 789 (10.1)	
	Other vascular disease	8112 (7.8)	2540 (6.9)	59 007 (16.6)	
	Lung disease	21 762 (21.0)	6093 (16.5)	61 856 (17.4)	
	Renal disease	6082 (5.9)	1741 (4.7)	14 354 (4.0)	
	Liver disease	1445 (1.4)	832 (2.3)	6613 (1.9)	
	Venous thromboembolism (>1 year prior)	5692 (5.5)	1390 (3.8)	12 196 (3.4)	
	Malignancy (>1 year prior)	10 826 (10.4)	3210 (8.7)	30 589 (8.6)	

Flam 2020						
Results						
Outcome		Intervention	Control I	Control II	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period (days)				Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter
Hospital admission for COVID-19, n (%)	-	360 (0.35)	95 (0.26)	-	HR= 1.35 (1.07; 1.69) HR1= 1.14 (0.89; 1.45) HR2= 1.00 (0.75; 1.33) absolute risk difference= 0.00 (-0.07; 0.09)	-
	-	360 (0.35)	-	1119 (0.31)	HR= 1.10 (0.98; 1.24) HR1= 1.04 (0.92; 1.17) HR2= 0.94 (0.80; 1.10) absolute risk difference= -0.02 (-0.06; 0.03)	-
ICU admission or death due to COVID-19, n (%)	-	161 (0.16)	55 (0.15)	-	HR= 1.04 (0.77; 1.41) HR1= 0.71 (0.52; 0.98) HR2= 0.76 (0.51; 1.12) absolute risk difference= -0.04 (-0.07; 0.02)	-
	-	161 (0.16)	-	473 (0.13)	HR= 1.17 (0.98; 1.40) HR1= 0.97 (0.81; 1.17) HR2= 0.90 (0.71; 1.15) absolute risk difference= -0.01 (-0.04; 0.02)	-

**Author's conclusions: In this large nationwide cohort study, there was no significant association between ongoing DOAC use and risk of severe COVID-19.**

HR<sub>1</sub>- Hazard ratio adjusted for age and sex; HR<sub>2</sub> - Hazard ratio adjusted for 42 potential confounders, including age, sex, sociodemographic factors, comorbidities, medications and healthcare utilization

**Tabela 47. Opis metodyki i wyników badania Schiavone 2020**

Schiavone 2020					
Oral anticoagulation and clinical outcomes in COVID-19: An Italian multicenter experience					
Methodology	Population	Intervention I	Control	Limitations	
Retrospective study Country: Italy Duration of the study: 23.02.2020 –01.04.2020	N=844 COVID-19 patients  <u>Inclusion criteria:</u> ≥ 18 years old  <u>Exclusion criteria:</u> <18 years old, patients still hospitalized, incomplete follow-up	OACs prior to hospitalization N=65	No-OAC n = 779	Due to the relatively small sample size of OAC patients, our findings of no mortality benefit with OACs compared to heparin may be underpowered and potentially confounded, considering proper statistical adjustments used to account for all the considered imbalances and baseline comorbidities. the observational nature of our registry cannot prove a causal relationship between OAC and heparin administration and reduced mortality.	
	Age (years), median (IQR)	76.7 ± 11.6	62.3 ± 15.9		
	Sex male, n (%)	47 (72.3)	474 (60.9)		
	Hypertension, n (%)	17 (26.2)	123 (15.8)		
	Diabetes Mellitus, n (%)	27 (41.5)	174 (22.3)		
	COPD, n (%)	17 (26.2)	45 (5.8)		
	Coronary artery disease, n (%)	19 (29.2)	93 (11.9)		
	Chronic kidney disease, n (%)	12 (18.5)	51 (6.6)		
	Smoke	8 (12.3)	86 (11.0)		
Results					
Outcome		Intervention I	Intervention II	Statistical significance of differences	
Event	Follow up period, median (days)			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Intensive care unit admission, n (%)	-	2(3.1)	44(5.65)	OR=0.530 (0.126; 2.239) <sup>^</sup> 0.380	
Non-invasive ventilation, n (%)		31 (47.7)	257(33)	OR=1.852 (1.113; 3.081) p=0.016	
Acute respiratory distress syndrome, n (%)		29(44.6)	154 (19.8)	OR=3.269 (1.944; 5.498) p<0.001	
Hospital length of stay (days), median [IQR]		9 (5–14)	9 (5–15)	0.933	
Deaths, n (%)		29(44.6)	154(19.8)	OR=3.269 (1.944; 5.498) p<0.001	
<b>Author's conclusions:</b> In our cohort, OACs appeared to be ineffective in reducing mortality rate, while heparin resulted to be a useful treatment when lung disease was sufficiently severe, potentially suggesting a crucial role of microthrombosis in severe COVID-19. Due to the relatively small number of COVID-19 patients treated with OACs included in our analysis and their higher number of comorbidities, larger studies are needed in order to confirm our findings.					

Tabela 48 Opis metodyki i wyników badania Zhou 2021

Zhou 2021				
Anticoagulant or antiplatelet use and severe COVID-19 disease: A propensity score-matched territory-wide study				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
Retrospective cohort study  propensity score-matched ratio 1:2  Country: Hong Kong, China  Duration of the study: 1.01.2020 – 09.2020	N <sub>1</sub> = 4445  Subpopulation (COVID-19 patients receiving anti-viral or steroid therapy) N <sub>2</sub> =1064  <u>Inclusion criteria:</u> patients who tested positive for the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (RT-PCR) between January 1st to August 22nd, 2020 in Hong Kong	N <sub>i1</sub> = 531 (N= 531 matched)  anticoagulant (AC)/ antiplatelet (AP) use before SARS-CoV-2 infection  N <sub>i2</sub> = 162 (N= 162 matched)  anticoagulant (AC)/ antiplatelet (AP) use before SARS-CoV-2 infection + anti-viral or steroid therapy	N <sub>k1</sub> = 3914 (N= 1062 matched)  No anticoagulant (AC)/ antiplatelet (AP) use before SARS-CoV-2 infection  N <sub>k2</sub> = 902 (N= 324 matched)  No anticoagulant (AC)/ antiplatelet (AP) use before SARS-CoV-2 infection + anti-viral or steroid therapy	- This is a letter - This study includes people who used anticoagulant / antiplatelet treatment before contracting COVID-19 - Patients on anticoagulation treatment used various medications, mainly aspirin and ENX
Whole population				
	Before matching	After matching	Before matching	After matching
Baseline age, years, mean (SD)	68.2(13.7)	68.2(13.7)	41.8(19.0)	65.8(12.9)
Sex, male, n (%)	338(63.65%)	338(63.65%)	1891(48.31%)	655(61.67%)
Diabetes mellitus, n (%)	37(6.96%)	37(6.96%)	37(0.94%)	65(6.12%)
Hypertension, n (%)	227(42.74%)	227(42.74%)	375(9.58%)	490(46.13%)
Heart failure, n (%)	7(1.31%)	7(1.31%)	3(0.07%)	11(1.03%)
Atrial fibrillation, n (%)	35(6.59%)	35(6.59%)	8(0.20%)	40(3.76%)
Liver diseases, n (%)	4(0.75%)	4(0.75%)	3(0.07%)	8(0.75%)
COPD, n (%)	12(2.25%)	12(2.25%)	22(0.56%)	20(1.88%)
Stroke, n (%)	62(11.67%)	62(11.67%)	9(0.22%)	40(3.76%)
Gastrointestinal bleeding, n (%)	30(5.64%)	30(5.64%)	41(1.04%)	52(4.89%)
Cancer, n (%)	37(6.96%)	37(6.96%)	59(1.50%)	61(5.74%)
ENX, n (%)	288(54.23%)	288(54.23%)	0(0.00%)	0(0.00%)
Warfarin, n (%)	14(2.63%)	14(2.63%)	0(0.00%)	0(0.00%)
Clopidogrel, n (%)	54(10.16%)	54(10.16%)	0(0.00%)	0(0.00%)
Aspirin, n (%)	272(51.22%)	272(51.22%)	0(0.00%)	0(0.00%)
Steroid, n (%)	92(17.32%)	92(17.32%)	540(13.79%)	197(18.54%)
Lopinavir/ritonavir, n (%)	72(13.55%)	72(13.55%)	30(0.76%)	14(1.31%)
Ribavirin, n (%)	166(31.26%)	166(31.26%)	961(24.55%)	364(34.27%)
Interferon beta-1B, n (%)	353(66.47%)	353(66.47%)	1512(38.63%)	653(61.48%)
Hydroxychloroquine, n (%)	16(3.01%)	16(3.01%)	76(1.94%)	29(2.73%)
Subpopulation				
Baseline age, years, mean (SD)	68.0(12.3)	68.0(12.3)	47.0(17.4)	64.8(10.5)
Sex, male, n (%)	91(56.17%)	91(56.17%)	435(48.22%)	195(60.18%)

Zhou 2021							
	Diabetes mellitus, n (%)	17(10.49%)	10(1.10%)	17(10.49%)	23(7.09%)		
	Hypertension, n (%)	66(40.74%)	128(14.19%)	66(40.74%)	155(47.83%)		
	Heart failure, n (%)	1(0.61%)	1(0.11%)	1(0.61%)	1(0.30%)		
	Atrial fibrillation, n (%)	9(5.55%)	7(0.77%)	9(5.55%)	16(4.93%)		
	COPD, n (%)	3(1.85%)	3(1.85%)	4(0.44%)	6(1.85%)		
	Stroke, n (%)	13(8.02%)	13(8.02%)	3(0.33%)	1(0.30%)		
	Gastrointestinal bleeding, n (%)	6(3.70%)	6(3.70%)	5(0.55%)	11(3.39%)		
	Cancer, n (%)	10(6.17%)	10(6.17%)	17(1.88%)	17(5.24%)		
	Dabigatran, n (%)	5(3.08%)	5(3.08%)	0(0.00%)	0(0.00%)		
	ENX, n (%)	84(51.85%)	84(51.85%)	0(0.00%)	0(0.00%)		
	Warfarin, n (%)	6(3.70%)	6(3.70%)	0(0.00%)	0(0.00%)		
	Clopidogrel, n (%)	20(12.34%)	20(12.34%)	0(0.00%)	0(0.00%)		
	Aspirin, n (%)	80(49.38%)	80(49.38%)	0(0.00%)	0(0.00%)		
	Steroid, n (%)	34(20.98%)	224(24.83%)	34(20.98%)	88(27.16%)		
	Lopinavir/ritonavir, n (%)	97(59.87%)	574(63.63%)	97(59.87%)	185(57.09%)		
	Ribavirin, n (%)	59(36.41%)	468(51.88%)	59(36.41%)	132(40.74%)		
	Interferon beta-1B, n (%)	131(80.86%)	585(64.85%)	131(80.86%)	248(76.54%)		
	Hydroxychloroquine, n (%)	4(2.46%)	24(2.66%)	4(2.46%)	11(3.39%)		
Results							
Outcome		Intervention		Control		Statistical significance of differences	
Event	Follow up period (days)					Relative parameter (95%CI) After matching	Absolute parameter (95%CI)
		Before matching	After matching	Before matching	After matching		
Whole population							
Composite outcome (mortality/ ICU admission/ need for intubation), n (%)	-	168(31.63%)	168(31.63%)	44(1.12%)	66(6.21%)	HR = 5.19 (3.9; 6.9) p < 0.0001	-
mortality	-	67(12.61%)	67(12.61%)	29(0.74%)	50(4.70%)	-	-
ICU admission	-	84(15.81%)	84(15.81%)	12(0.30%)	12(1.12%)	-	-
need for intubation	-	94(17.70%)	94(17.70%)	4(0.10%)	8(0.75%)	-	-
Subpopulation							
Composite outcome (mortality/ ICU admission/ need for intubation), n (%)	-	60(37.03%)	60(37.03%)	22(2.43%)	16(4.93%)	HR = 8.88 (5.11; 15.43) p < 0.0001	-
mortality	-	21(12.96%)	21(12.96%)	10(1.10%)	6(1.85%)	-	-
ICU admission	-	39(24.07%)	39(24.07%)	12(1.33%)	10(3.08%)	-	-
need for intubation	-	37(22.83%)	37(22.83%)	3(0.33%)	1(0.30%)	-	-
<b>Author's conclusions: Our data indicate that the use of anticoagulants or antiplatelets is associated with a higher risk of severe COVID-19 disease after propensity score matching in a Chinese cohort.</b>							



## Wersja 1.1 Przeglądu (28.05.2021 r.)

### Strategia wyszukiwania dla heparyn

Tabela 49 Medline via pubmed

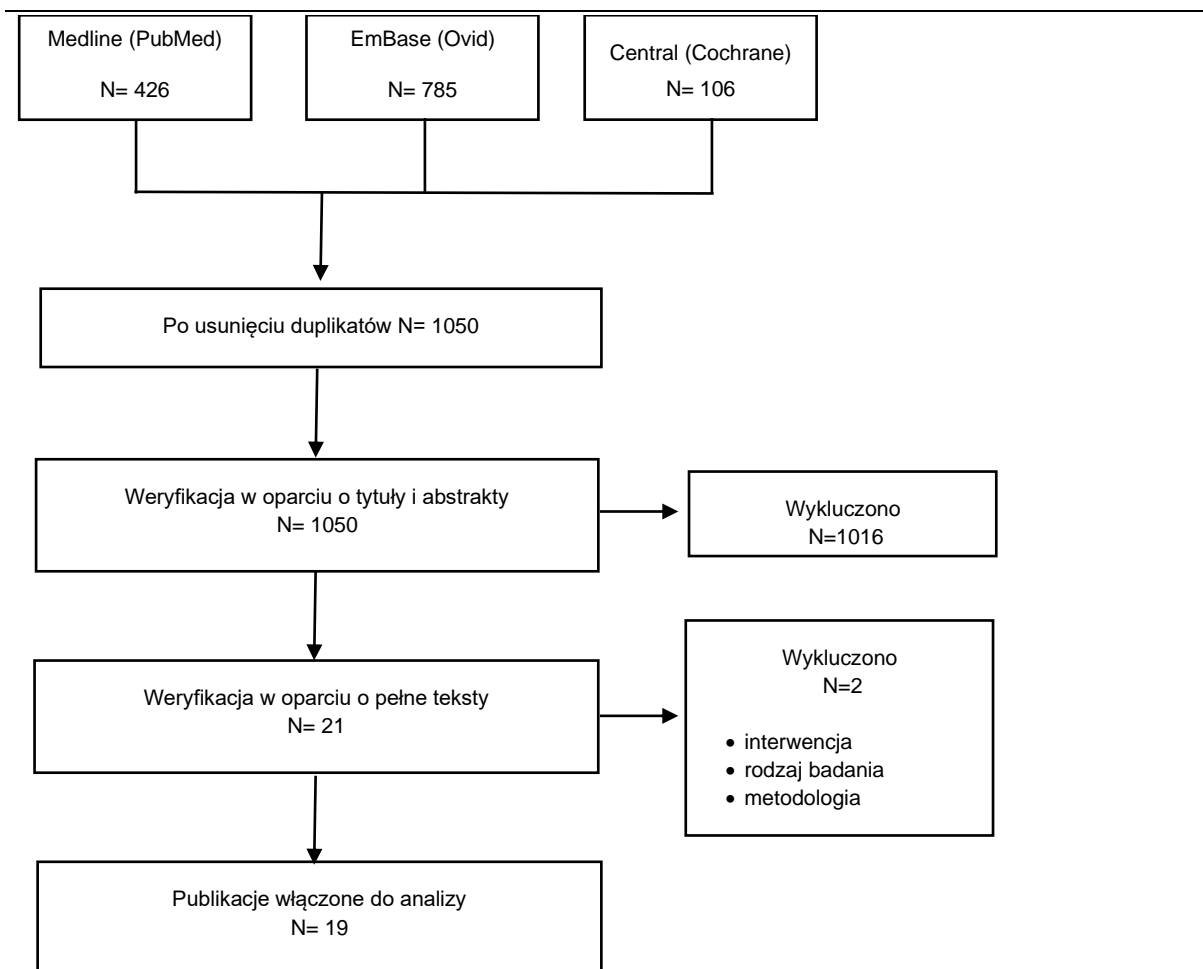
#	Query	Results
#2	<b>Search:</b> (((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract]) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract]) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract]) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract]) OR (COVID-19 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]))) <b>Filters:</b> from 2020/9/28 - 2021/4/22	426
#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]))) AND (((("Heparin"[Mesh]) OR (hepari*[Title/Abstract]) OR (Liquaemin[Title/Abstract])))	677

Tabela 50 Embase via ovid

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.	118360
2	exp heparin/	146833
3	(hepari* or liquaemin).ab,kw,ti,tn.	120384
4	2 or 3	193975
5	1 and 4	969
6	limit 5 to dd=20200928-20210422	330
7	limit 5 to rd=20200928-20210422	455
9	6 or 7	785

Tabela 51 Central via cochrane

ID	Search	Hits
#1	(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	726
#2	(2019 nCoV 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	108
#3	(Wuhan coronavirus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156
#4	(SARS CoV 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1897
#5	(2019 novel coronavirus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	239
#6	(COVID 19 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1310
#7	(coronavirus disease 2019):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1259
#8	(COVID19):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	297
#9	(Wuhan seafood market pneumonia virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#10	(COVID 19):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4780
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	5007
#12	(hepari*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12504
#13	(liquaemin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees	4859
#15	#12 or #13 or #14	12831
#16	#11 and #15	106



Rycina 8 Diagram selekcji badań dla heparyn, PRISMA

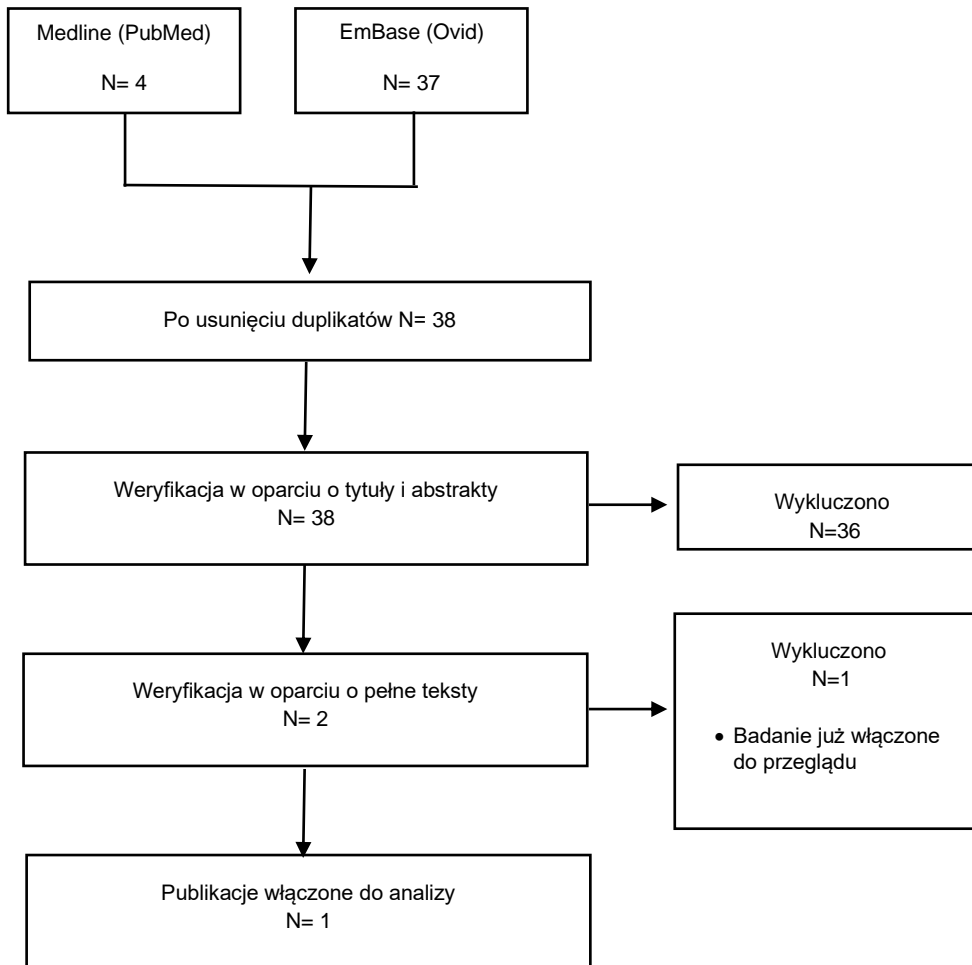
Tabela 52 Embase via ovid

1	(certoparin or Sandoparin or Embolex or ardeparin or Normiflo or parnaparin or Fluxum or bemiparin or Zibor or rewiparin or LMWH or Tedelparin or FR-860 or FR860 or Kabi 2165 or Kabi2165 or Fragmin or Fragmine or Nadroparin or Fraxiparin or Fraxiparine or CY 216 or CY216 or LMF CY 216 or LMF CY216 or Innohep or ENX or Lovenox or Clexane or EMT 966 or PK 10169).ab,kw,ti.	18740
2	exp low molecular weight heparin/	67844
3	exp tinzaparin/	3382
4	exp ENX/	27019
5	exp nadroparin/	4789
6	exp nadroparin/	4789
7	exp dalteparin/	7959
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	69842
9	(COVID 19 or 2019-nCoV or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 virus or COVID19 virus or Wuhan seafood market pneumonia virus).ab,kw,ti.	123375
10	8 and 9	1844
11	limit 10 to randomized controlled trial	37

Tabela 53 Medline via pubmed

Rearch	Query	Results
#7	Search: (((((((((((certoparin[Title/Abstract]) OR (Sandoparin[Title/Abstract]) OR (Embolex[Title/Abstract]) OR (ardeparin[Title/Abstract]) OR (Normiflo[Title/Abstract]) OR (parnaparin[Title/Abstract]) OR (Fluxum[Title/Abstract]) OR (bemiparin[Title/Abstract]) OR (Zibor[Title/Abstract]) OR (rewiparin[Title/Abstract]) OR (((((((((((((((("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]) OR (LMWH[Title/Abstract]) OR ("Dalteparin"[Mesh]) OR (Tedelparin[Title/Abstract]) OR (FR-860[Title/Abstract]) OR (FR860[Title/Abstract]) OR (Kabi 2165[Title/Abstract]) OR (Kabi2165[Title/Abstract]) OR (Fragmin[Title/Abstract]) OR (Fragmine[Title/Abstract]) OR ("Nadroparin"[Mesh]) OR (Nadroparine[Title/Abstract]) OR (Fraxiparin[Title/Abstract]) OR (Fraxiparine[Title/Abstract]) OR (CY 216[Title/Abstract]) OR (CY216[Title/Abstract]) OR (LMF CY 216[Title/Abstract]) OR (LMF CY216[Title/Abstract]) OR ("Tinzaparin"[Mesh]) OR (Innohep[Title/Abstract])) OR (((("ENX"[Mesh]) OR (ENX[Title/Abstract]) OR (Lovenox[Title/Abstract]) OR (Clexane[Title/Abstract]) OR (EMT 966[Title/Abstract]) OR (PK 10169[Title/Abstract])) (((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]))))))))))))))))))) Filters: Randomized Controlled Trial	4
#6	Search: (((((((((((certoparin[Title/Abstract]) OR (Sandoparin[Title/Abstract]) OR (Embolex[Title/Abstract]) OR (ardeparin[Title/Abstract]) OR (Normiflo[Title/Abstract]) OR (parnaparin[Title/Abstract]) OR (Fluxum[Title/Abstract]) OR (bemiparin[Title/Abstract]) OR (Zibor[Title/Abstract]) OR (rewiparin[Title/Abstract]) OR (((((((((((((((("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]) OR (LMWH[Title/Abstract]) OR ("Dalteparin"[Mesh]) OR (Tedelparin[Title/Abstract]) OR (FR-860[Title/Abstract]) OR (FR860[Title/Abstract]) OR (Kabi 2165[Title/Abstract]) OR (Kabi2165[Title/Abstract]) OR (Fragmin[Title/Abstract]) OR (Fragmine[Title/Abstract]) OR ("Nadroparin"[Mesh]) OR (Nadroparine[Title/Abstract]) OR (Fraxiparin[Title/Abstract]) OR (Fraxiparine[Title/Abstract]) OR (CY 216[Title/Abstract]) OR (CY216[Title/Abstract]) OR (LMF CY 216[Title/Abstract]) OR (LMF CY216[Title/Abstract]) OR ("Tinzaparin"[Mesh]) OR (Innohep[Title/Abstract])) OR (((("ENX"[Mesh]) OR (ENX[Title/Abstract]) OR (Lovenox[Title/Abstract]) OR (Clexane[Title/Abstract]) OR (EMT 966[Title/Abstract]) OR (PK 10169[Title/Abstract])) (((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])))))))))))))))))))	319
#5	Search: (((((((((((certoparin[Title/Abstract]) OR (Sandoparin[Title/Abstract]) OR (Embolex[Title/Abstract]) OR (ardeparin[Title/Abstract]) OR (Normiflo[Title/Abstract]) OR (parnaparin[Title/Abstract]) OR (Fluxum[Title/Abstract]) OR (bemiparin[Title/Abstract]) OR (Zibor[Title/Abstract]) OR (rewiparin[Title/Abstract]) OR (((((((((((((((("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]) OR (LMWH[Title/Abstract]) OR ("Dalteparin"[Mesh]) OR (Tedelparin[Title/Abstract]) OR (FR-860[Title/Abstract]) OR (FR860[Title/Abstract]) OR (Kabi 2165[Title/Abstract]) OR (Kabi2165[Title/Abstract]) OR (Fragmin[Title/Abstract]) OR (Fragmine[Title/Abstract]) OR ("Nadroparin"[Mesh]) OR (Nadroparine[Title/Abstract]) OR (Fraxiparin[Title/Abstract]) OR (Fraxiparine[Title/Abstract]) OR (CY 216[Title/Abstract]) OR (CY216[Title/Abstract]) OR (LMF CY 216[Title/Abstract]) OR (LMF CY216[Title/Abstract]) OR ("Tinzaparin"[Mesh]) OR (Innohep[Title/Abstract])) OR (((("ENX"[Mesh]) OR (ENX[Title/Abstract]) OR (Lovenox[Title/Abstract]) OR (Clexane[Title/Abstract]) OR (EMT 966[Title/Abstract]) OR (PK 10169[Title/Abstract]))	16,403
#4	Search: (((((((((((certoparin[Title/Abstract]) OR (Sandoparin[Title/Abstract]) OR (Embolex[Title/Abstract]) OR (ardeparin[Title/Abstract]) OR (Normiflo[Title/Abstract]) OR (parnaparin[Title/Abstract]) OR (Fluxum[Title/Abstract]) OR (bemiparin[Title/Abstract]) OR (Zibor[Title/Abstract]) OR (rewiparin[Title/Abstract])	300
#3	Search: (((((((((((((((("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]) OR (LMWH[Title/Abstract]) OR ("Dalteparin"[Mesh]) OR (Tedelparin[Title/Abstract]) OR (FR-860[Title/Abstract]) OR (FR860[Title/Abstract]) OR (Kabi 2165[Title/Abstract]) OR (Kabi2165[Title/Abstract]) OR (Fragmin[Title/Abstract]) OR (Fragmine[Title/Abstract]) OR ("Nadroparin"[Mesh]) OR (Nadroparine[Title/Abstract]) OR (Fraxiparin[Title/Abstract]) OR (Fraxiparine[Title/Abstract]) OR (CY 216[Title/Abstract]) OR (CY216[Title/Abstract]) OR (LMF CY 216[Title/Abstract]) OR (LMF CY216[Title/Abstract]) OR ("Tinzaparin"[Mesh]) OR (Innohep[Title/Abstract])	14,895
#2	Search: (((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]))	126,323

#1	Search: (((("ENX"[Mesh]) OR (ENX[Title/Abstract])) OR (Lovenox[Title/Abstract])) OR (Clexane[Title/Abstract])) OR (EMT 966[Title/Abstract])) OR (PK 10169[Title/Abstract])	5,775
----	--	-------



Rycina 9 Diagram selekcji badań dla heparyn, PRISMA

## Strategia wyszukiwania dla pozostałych leków przeciwzakrzepowych

Tabela 54 Medline via pubmed

	Query	Results
#9	Search: ((((((((((apixaban[Title/Abstract]) OR ("apixaban" [Supplementary Concept])) OR (Eliquis[Title/Abstract])) OR (BMS 562247[Title/Abstract])) OR (BMS562247[Title/Abstract])) OR (((("Dabigatran"[Mesh]) OR (Dabigatran[Title/Abstract])) OR (Pradaxa[Title/Abstract])) OR (BIBR 1048[Title/Abstract])) OR (((("Rivaroxaban"[Mesh]) OR (Rivaroxaban[Title/Abstract])) OR (Xarelto[Title/Abstract])) OR (BAY 59 7939[Title/Abstract])) OR (((("Fondaparinux"[Mesh]) OR (Fondaparinux[Title/Abstract])) OR (Quixidar[Title/Abstract])) OR (Arixtra[Title/Abstract])) OR (((((((("Warfarin"[Mesh]) OR (Warfarin[Title/Abstract])) OR (Aldocumar[Title/Abstract])) OR (Warfant[Title/Abstract])) OR (Coumadin[Title/Abstract])) OR (Marevan[Title/Abstract])) OR (Coumadine[Title/Abstract])) OR (Tedicumar[Title/Abstract])) OR ((DOAC[Title/Abstract]) OR (NOAC[Title/Abstract])) AND (((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])))))))	132
#8	(((((((((((apixaban[Title/Abstract]) OR ("apixaban" [Supplementary Concept])) OR (Eliquis[Title/Abstract])) OR (BMS 562247[Title/Abstract])) OR (BMS562247[Title/Abstract])) OR (((("Dabigatran"[Mesh]) OR (Dabigatran[Title/Abstract])) OR (Pradaxa[Title/Abstract])) OR (BIBR 1048[Title/Abstract])) OR (((("Rivaroxaban"[Mesh]) OR (Rivaroxaban[Title/Abstract])) OR (Xarelto[Title/Abstract])) OR (BAY 59 7939[Title/Abstract])) OR (((("Fondaparinux"[Mesh]) OR (Fondaparinux[Title/Abstract])) OR (Quixidar[Title/Abstract])) OR (Arixtra[Title/Abstract])) OR	41,178

	(((((("Warfarin"[Mesh]) OR (Warfarin[Title/Abstract])) OR (Aldocumar[Title/Abstract]) OR (Warfant[Title/Abstract]) OR (Coumadin[Title/Abstract]) OR (Marevan[Title/Abstract]) OR (Coumadine[Title/Abstract]) OR (Tedicumar[Title/Abstract])) OR ((DOAC[Title/Abstract]) OR (NOAC[Title/Abstract])))	
#7	Search: ((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]))	119,443
#6	Search: (DOAC[Title/Abstract]) OR (NOAC[Title/Abstract])	3,225
#5	Search: (((((((("Warfarin"[Mesh]) OR (Warfarin[Title/Abstract])) OR (Aldocumar[Title/Abstract]) OR (Warfant[Title/Abstract]) OR (Coumadin[Title/Abstract]) OR (Marevan[Title/Abstract]) OR (Coumadine[Title/Abstract]) OR (Tedicumar[Title/Abstract]))	31,863
#4	Search: (((("Fondaparinux"[Mesh]) OR (Fondaparinux[Title/Abstract])) OR (Quixidar[Title/Abstract])) OR (Arixtra[Title/Abstract]))	2,039
#3	Search: (((("Rivaroxaban"[Mesh]) OR (Rivaroxaban[Title/Abstract])) OR (Xarelto[Title/Abstract])) OR (BAY 59 7939[Title/Abstract]))	6,502
#2	Search: (((("Dabigatran"[Mesh]) OR (Dabigatran[Title/Abstract])) OR (Pradaxa[Title/Abstract])) OR (BIBR 1048[Title/Abstract]))	5,802
#1	Search: (((((apixaban[Title/Abstract]) OR ("apixaban" [Supplementary Concept])) OR (Eliquis[Title/Abstract])) OR (BMS 562247[Title/Abstract])) OR (BMS562247[Title/Abstract]))	4,203

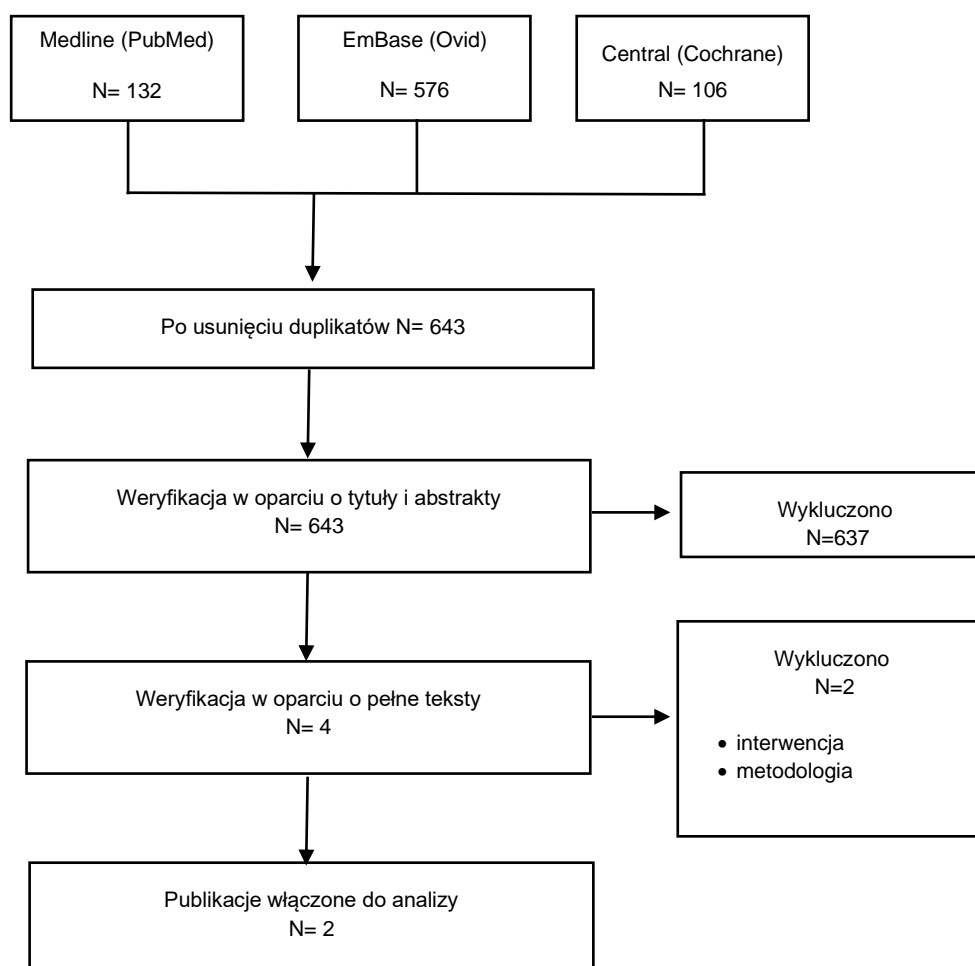
Tabela 55 Embase via ovid

1	(apixaban or Eliquis or BMS 562247 or BMS562247 or Dabigatran or Pradaxa or BIBR 1048 or Rivaroxaban or Xarelto or BAY 59 7939 or Fondaparinux or Quixidar or Arixtra or Warfarin or Aldocumar or Warfant or Coumadin or Marevan or Coumadine or Tedicumar or DOAC or NOAC).ab,kw,ti.	61342
2	exp apixaban/	13995
3	exp Dabigatran/	15097
4	exp rivaroxaban/	20045
5	exp fondaparinux/	7838
6	exp warfarin/	96156
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	123880
8	(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.	120244
9	7 and 8	576

Tabela 56 Central via cochrane

ID	Search	Hits
#1	(apixaban):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	961
#2	(Eliquis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33
#3	(BMS 562247):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24
#4	(Dabigatran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1049
#5	(Pradaxa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	50
#6	(BIBR 1048):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48
#7	(Rivaroxaban):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1747
#8	(Xarelto):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	74
#9	(BAY 59 7939):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75
#10	(Fondaparinux):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	445
#11	(Quixidar):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#12	(Arixtra):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51
#13	(Warfarin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4999
#14	(Aldocumar):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#15	(Warfant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#16	(Coumadin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	188
#17	(Marevan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#18	(Coumadine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	188
#19	(Tedicumar):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#20	(DOAC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	308
#21	(NOAC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	339
#22	MeSH descriptor: [Dabigatran] explode all trees	318
#23	MeSH descriptor: [Rivaroxaban] explode all trees	554
#24	MeSH descriptor: [Rivaroxaban] explode all trees	554
#25	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1714
#26	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	7605
#27	(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	726

#28	(COVID 19):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4782
#29	(2019 nCoV):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	136
#30	(Wuhan coronavirus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156
#31	(SARS CoV 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1897
#32	(2019 novel coronavirus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	239
#33	(COVID 19 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1310
#34	(coronavirus disease 2019 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	382
#35	(Wuhan seafood market pneumonia virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#36	#27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35	4952
#37	#26 and #36	35



Rycina 10 Diagram selekcji badań dla pozostałych leków przeciwzakrzepowych, PRISMA

## Wersja 1.0 Zaleceń (20.10.2020 r.)

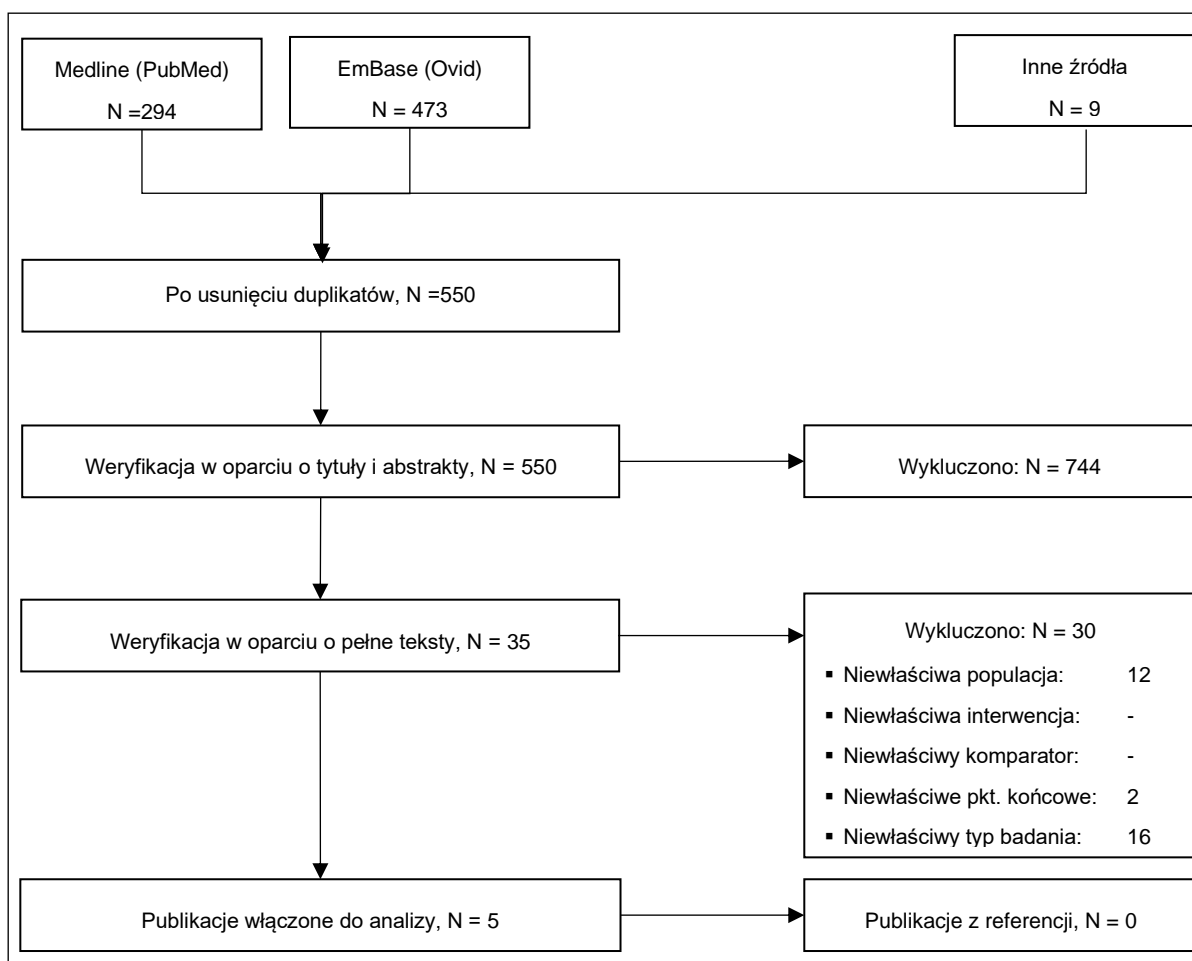
Tabela 57. Medline via pubmed

Search number	Query	Results
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]))	105,88 2

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 58. Embase via ovid

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 11. Diagram selekcji badań, PRISMA

Tabela 59. 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> Rentsch, C. T., Beckman, J. A., Tomlinson, L., Gellad, W. F., Alcorn, C., Kidwai-Khan, F., ... & Freiberg, M. S. (2020). Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of COVID-19 mortality: a nationwide cohort study of hospitalized patients in the United States. *medRxiv*.
- <sup>2</sup> Albani, F., Sepe, L., Fusina, F., Prezioso, C., Baronio, M., Caminiti, F., ... & Natalini, G. (2020). Thromboprophylaxis with enoxaparin is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study. *EClinicalMedicine*, 27, 100562.
- <sup>3</sup> Arslan, Y., Yilmaz, G., Dogan, D., Hasirci, M., Cetindogan, H., Ocal, N., ... & Tasci, C. (2020). The effectiveness of early anticoagulant treatment in Covid-19 patients. *Phlebology*, 0268355520975595.
- <sup>4</sup> Shen, L., Qiu, L., Liu, D., Wang, L., Huang, H., Ge, H., ... & Zhou, N. (2021). The association of low molecular weight heparin use and in-hospital mortality among patients hospitalized with COVID-19. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 1-8.
- <sup>5</sup> Ugur, M., Adiyeye, E., Recep, E., Bakan, N., & Yiyit, N. (2021). Aggressive thromboprophylaxis improves clinical process and decreases the need of Intensive Care Unit in Covid-19. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 37(3).
- <sup>6</sup> Billett, H., Reyes Gil, M., Szymanski, J., Ikemura, K., Stahl, L., Lo, Y., ... & Bellin, E. (2020). Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin and Apixaban on Mortality. *Heparin and Apixaban on Mortality*.
- <sup>7</sup> Yethindra, V., & Tagaev, T. (2020). Decreased mortality among hospitalized coronavirus disease 2019 patients who underwent anticoagulant therapy with heparin. *Indian Journal of Pharmacology*, 52(4), 337.
- <sup>8</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>9</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
- <sup>10</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>11</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>12</sup> Kirkup, C., Pawlowski, C., Puranik, A., Conrad, I., O'Horo, J. C., Gomaa, D., ... & Soundararajan, V. (2020). Healthcare disparities among anticoagulation therapies for severe COVID-19 patients in the multi-site VIRUS registry. *medRxiv*.
- <sup>13</sup> Pawlowski, C., Venkatakrisnan, A. J., Kirkup, C., Berner, G., Puranik, A., O'Horo, J. C., ... & Soundararajan, V. (2021). Enoxaparin is associated with lower rates of mortality than unfractionated Heparin in hospitalized COVID-19 patients. *EClinicalMedicine*, 33, 100774.
- <sup>14</sup> Cardillo, G., Viggiano, G. V., Russo, V., Mangiacapra, S., Cavalli, A., Castaldo, G., ... & Bellizzi, A. (2021). Antithrombotic and Anti-Inflammatory Effects of Fondaparinux and Enoxaparin in Hospitalized COVID-19 Patients: The FONDENOXAVID Study. *Journal of blood medicine*, 12, 69.
- <sup>15</sup> Russo, V., Cardillo, G., Viggiano, G. V., Mangiacapra, S., Cavalli, A., Fontanella, A., ... & Di Micco, P. (2020). Thromboprophylaxis With Fondaparinux vs. Enoxaparin in Hospitalized COVID-19 Patients: A Multicenter Italian Observational Study. *Frontiers in Medicine*, 7.
- <sup>16</sup> INSPIRATION (2021). Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(16):1620-1630. doi:10.1001/jama.2021.4152
- <sup>17</sup> ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP, Zarychański R. et al. (2021). Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21252749>
- <sup>18</sup> ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP, Zarychański R. et al. (2021). Therapeutic Anticoagulation in Non-Critically Ill Patients with Covid-19, *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.13.21256846>
- <sup>19</sup> Helms, J., Severac, F., Merdji, H., Schenck, M., Clere-Jehl, R., Baldacini, M., ... & Meziani, F. (2021). Higher anticoagulation targets and risk of thrombotic events in severe COVID-19 patients: bi-center cohort study. *Annals of Intensive Care*, 11(1), 1-8.
- <sup>20</sup> Lynn, L., Reyes, J. A., Hawkins, K., Panda, A., Linville, L., Aldahri, W., ... & Teufel, K. (2021). The effect of anticoagulation on clinical outcomes in novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in a US cohort. *Thrombosis research*, 197, 65-68.

- 
- <sup>21</sup> Martinelli, I., Ciavarella, A., Abbattista, M., Aliberti, S., De Zan, V., Folli, C., ... & Peyvandi, F. (2021). Increasing dosages of low-molecular-weight heparin in hospitalized patients with Covid-19. *Internal and emergency medicine*, 1-7.
- <sup>22</sup> Mennuni, M. G., Renda, G., Grisafi, L., Rognoni, A., Colombo, C., Lio, V., ... & Patti, G. (2021). Clinical outcome with different doses of low-molecular-weight heparin in patients hospitalized for COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 1-9.
- <sup>23</sup> Canoglu, K., & Saylan, B. (2020). Therapeutic dosing of low-molecular-weight heparin may decrease mortality in patients with severe COVID-19 infection. *Annals of Saudi medicine*, 40(6), 462-468.
- <sup>24</sup> Jonmarker, S., Hollenberg, J., Dahlberg, M., Stackelberg, O., Litorell, J., Everhov, Å. H., ... & Cronhjort, M. (2020). Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients. *Critical Care*, 24(1), 1-10.
- <sup>25</sup> Lemos, A. C. B., do Espírito Santo, D. A., Salvetti, M. C., Gilio, R. N., Agra, L. B., Pazin-Filho, A., & Miranda, C. H. (2020). Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis research*, 196, 359-366.
- <sup>26</sup> Paolisso, P., Bergamaschi, L., D'Angelo, E.C., Donati, F., Giannella, M., Tedeschi, S., ... & Galie, N. (2020). Preliminary Experience With Low MolecularWeight Heparin Strategy in COVID-19 Patients. *Frontiers in Pharmacology*. 11:1124, doi: 10.3389/fphar.2020.01124
- <sup>27</sup> Flam, B., Wintzell, V., Ludvigsson, J. F., Mårtensson, J., & Pasternak, B. (2021). Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *Journal of internal medicine*, 289(3), 411-419.
- <sup>28</sup> Schiavone, M., Gasperetti, A., Mancone, M., Curnis, A., Mascioli, G., Mitacchione, G., ... & Forleo, G. B. (2021). Oral anticoagulation and clinical outcomes in COVID-19: An Italian multicenter experience. *International journal of cardiology*, 323, 276-280.
- <sup>29</sup> Zhou, J., Lee, S., Guo, C. L., Chang, C., Liu, T., Leung, K. S. K., ... & Zhang, Q. (2021). Anticoagulant or antiplatelet use and severe COVID-19 disease: a propensity score-matched territory-wide study. *Pharmacological research*.
- <sup>30</sup> Abdel-Maboud, M., Menshawy, A., Elgebaly, A., Bahbah, E. I., Ashal, G. E., Negida, A. (2020). Should we consider heparin prophylaxis in COVID-19 patients? a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*.