

Medicamenteuze tromboprofylaxe na ambulante artroscopie van de knie?

- **Klinische vraag** Zijn heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) effectiever en even veilig als elastische kousen voor de preventie van diepe veneuze trombose (DVT) na ambulante artroscopie van de knie?
- **Achtergrond** Na ambulante artroscopie van de knie wordt de incidentie van symptomatische DVT geschat op 0,6% en van asymptomatische DVT (vastgesteld met venografie) op 9%¹. Behalve snelle mobilisatie, worden profylactische maatregelen niet systematisch aanbevolen wegens onvoldoende evidentie.

Analyse

K. D'Hollander

Referentie

Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, et al; KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis) Study Group. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy. *Ann Intern Med* 2008;149:73-82.

Bestudeerde populatie

- rekrutering van opeenvolgende patiënten voor ambulante diagnostische of operatieve artroscopie van de knie
- gemiddelde leeftijd: ongeveer 42 (SD 15) jaar; 1,6 maal meer mannen
- exclusiecriteria: <18 jaar, zwangerschap, voorgeschiedenis van trombo-embolie, kanker, trombofilie, anticoagulatietherapie, overgevoeligheid aan LMWH, recente majeure bloeding, ernstig nier- of leverfalen, te verwachten slechte therapietrouw, geografische ontoegankelijkheid, lidmaat tijdens ingreep langer dan 1 uur afgebonden.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie met blinding van de beoordelaar
- drie onderzoekarmen: elastische kousen (30 tot 40 mmHg ter hoogte van de enkel) gedurende zeven dagen (n=660); subcutaan LMWH (nadroparine 3 800 I.E. anti-Xa) eenmaal per dag gedurende zeven dagen (n=657); subcutaan LMWH (nadroparine 3 800 I.E. anti-Xa) eenmaal per dag gedurende veertien dagen (n=444)
- follow-up: systematische ondervraging naar therapietrouw en symptomen van DVT of longembolie door verpleegkundige en duplexonderzoek van beide onderste ledematen na zeven of veertien dagen door geblindeerde arts; bij normale bevindingen verdere opvolging gedurende drie maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat:
 - werkzaamheid: samengesteld eindpunt van asymptomatische proximale DVT, symptomatische veneuze trombo-embolie en globale mortaliteit
 - veiligheid: samengesteld eindpunt van majeure en klinisch relevante bloedingen

- secundaire uitkomstmaat:

- werkzaamheid: primair eindpunt + asymptomatische distale DVT
- veiligheid: alle bloedingen

- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- therapietrouw: 90 tot 92% in de drie groepen
- vroegtijdige stopzetting van de onderzoekarm met LMWH gedurende veertien dagen, omdat tijdens een interimanalyse de werkzaamheid niet beter bleek dan met LMWH gedurende zeven dagen en er meer ongewenste effecten te verwachten waren
- absolute verschillen voor de primaire en secundaire uitkomstmaat na drie maanden follow-up: zie tabel
- post hoc subgroepanalyse: absoluut verschil van het primaire eindpunt groter tussen elastische kousen (zeven dagen) en LMWH (zeven dagen) wanneer meniscectomie werd uitgevoerd.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat na artroscopie van de knie, een behandeling met LMWH gedurende zeven dagen een samengestelde uitkomstmaat bestaande uit asymptomatische proximale DVT, symptomatische veneuze trombo-embolie en globale mortaliteit meer reduceert dan één week elastische kousen dragen.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: geen aangegeven

Tabel. Aantal primaire en secundaire eindpunten (%) in de groep met elastische kousen (zeven dagen) en in de LMWH-groepen (zeven en veertien dagen) met absoluut risicoverschil (met 95% BI) tussen elastische kousen (zeven dagen) en LMWH (zeven dagen).

Uitkomstmaat	Elastische kousen 7 dagen; n=660	LMWH 7 dagen; n=657	Absoluut risicoverschil tussen elastische kousen (zeven dagen) en LMWH (7 dagen)	LMWH 14 dagen; n=444
Primair/werkzaamheid	3,2%	0,9%	2,3% (95% BI 0,7 - 4)	0,9%
Symptomatische distale DVT	11 events	2 events	1,4 (95% BI 0,3 - 2,4)	0,2%
Secundair/werkzaamheid	4,7%	1,8%	2,9% (95% BI 1,0 - 4,9)	2,5%
Primair/veiligheid	0,3%	0,9%	-0,6% (95% BI -1,5 - 0,2)	0,5%
Secundair/veiligheid	3,3%	4,4%	-1,1% (95% BI -3,2 - 1,0)	4,1%

Methodologische beschouwingen

Alle deelnemers van de studie ondergingen een ambulante arthroscopie. Uit een post hoc subgroepanalyse bleek echter dat de incidentie van DVT groter was bij patiënten die daarnaast ook nog een meniscectomie ondergingen. Hieruit kunnen we besluiten dat de onderzoekers vertrokken van een heterogene studiepopulatie. Het is jammer dat ze hiervoor niet hebben gestratificeerd. Het belangrijkste methodologische minpunt van deze gerandomiseerde studie is echter dat ze niet dubbelblind werd uitgevoerd. De auteurs zeggen dat ze niet over de financiële middelen beschikten om placebo elastische kousen en spuitjes te bekostigen, maar dit is helaas geen wetenschappelijk argument. De auteurs vermelden dat de artsen die het duplexonderzoek uitvoerden geblindeerd waren, maar niet of de verpleegkundigen die naar symptomatologie peilden wel of niet geblindeerd waren. Hierdoor is het mogelijk dat het aantal klinische DVT's in één groep werd overschat. Dit kan de interpretatie van de resultaten beïnvloeden (zie verder). Het afwezig zijn van externe financiering en belangenvermenging steunt de geloofwaardigheid van de resultaten.

Resultaten in perspectief

Men koos voor een samengestelde uitkomstmaat omdat de studiepopulatie te klein was om een statistisch significant verschil in symptomatische proximale DVT, longembolie en mortaliteit te kunnen vaststellen na arthroscopie van de knie. Kunnen we een absolute risicoreductie (7 dagen LMWH versus elastische kousen) van de primaire uitkomstmaat met 2,3%, wat overeenkomt met een NNT van 43, als klinisch relevant beschouwen?

In de primaire uitkomstmaat zijn ook asymptomatische proximale DVT's geïncludeerd. Dat is correct want zowel met een symptomatische als met een asymptomatische proximale DVT (boven vena poplitea) is het risico van een fataal en niet-fataal longembolus, recurrenente veneuze trombo-embolie en posttrombotisch syndroom groot^{2,3}.

Het gevonden verschil in de primaire uitkomstmaat houdt vooral verband met een daling van de incidentie van symptomatische distale DVT's in de LMWH-groep (zie tabel). Onbehandelde symptomatische distale DVT's breiden in 25 tot 30% van de gevallen uit naar de proximale venen³.

Hoewel weinig onderbouwd⁴, bevelen verschillende richtlijnen dan ook aan om symptomatische distale DVT's medicamenteus te behandelen^{5,6}. Asymptomatische distale DVT's (onder vena poplitea) daarentegen worden zelden symptomatisch en verdwijnen meestal spontaan. De secundaire uitkomstmaat die ook asymptomatische distale DVT's bevat, is daarom klinisch weinig relevant. Opvallend in deze studie is dat de incidentie van symptomatische en asymptomatische distale DVT's even hoog is (zie tabel), terwijl we in de bestaande literatuur veel kleinere incidenties van symptomatische distale DVT's terugvinden. De wijze van actief opsporen heeft vermoedelijk geleid tot een 'vals' verhoogd aantal symptomatische distale DVT's. Daarom is de klinische relevantie van de samengestelde primaire uitkomstmaat eveneens twijfelachtig.

Een review van de Cochrane Collaboration onderzocht verschillende profylactische maatregelen (medicamenteuze en niet-medicamenteuze) na arthroscopie van de knie. De auteurs includeerden vier studies met in totaal 527 patiënten, dus minder patiënten dan in de hier besproken studie. In vergelijking met placebo verminderen LMWH alleen het aantal asymptomatische distale DVT's. De NNT om één asymptomatische distale DVT te voorkomen bedraagt zeventien. Als we ervan uitgaan dat symptomatische 10 tot 20 maal minder voorkomen dan asymptomatische distale DVT's, zou de NNT uiteindelijk 170 tot 340 bedragen. De NNH voor ongewenste effecten bedraagt daarentegen 20. De auteurs besluiten dan ook terecht dat er geen evidentie bestaat voor de effectiviteit en de veiligheid van LMWH als profylactische behandeling voor DVT na arthroscopie van de knie². De hier besproken studie heeft onvoldoende power om een statistisch significant verschil in majeure of klinisch relevante bloedingen te kunnen aantonen.

Voor de praktijk

Behalve snelle mobilisering raden de huidige richtlijnen het routinematige gebruik van andere profylactische maatregelen (zoals elastische kousen en LMWH) niet aan. Ze adviseren wel om profylactische behandeling met LMWH te overwegen bij patiënten met een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie of bij patiënten die een gecompliceerde ingreep ondergaan^{6,7}. De resultaten van de hier besproken studie spreken de richtlijnen niet tegen.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat na ambulante arthroscopie van de knie, een profylactische behandeling met LMWH gedurende zeven dagen de incidentie van veneuze trombo-embolie doet dalen, in vergelijking met het dragen van elastische kousen. Gezien de twijfelachtige klinische relevantie van de samengestelde primaire uitkomstmaat blijft het onduidelijk of de voordelen van routinematige profylaxe opwegen tegen de nadelen (meer bloedingen), zeker bij een laagrisicopopulatie.



Referenties

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S
2. Ramos J, Perrotta C, Badarotti C, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
3. MacManus RJ, Fitzmaurice D. Thromboembolism. *BMJ Clin Evid* 2007;12:208.
4. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(suppl1):122-30.
5. Oudega R, Van Weert H, Stoffers HE, et al. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose. *Huisarts Wet* 2008;51:24-37.
6. Institute for Clinical System Improvement (ICSI). Health care guideline: Venous thromboembolism prophylaxis. Fourth edition, June 2007
7. CBO. Conceptrichtlijn. Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose. Utrecht, 2008.