

# Tromboseprofylakse ved knæartroskopi

## En gennemgang af et Cochrane-review

1. reservelæge Jakob Lykke & professor Lars Nannestad Jørgensen

Bispebjerg Hospital, Kirurgisk Afdeling K

Knæartroskopi (KA) er det hyppigst udførte ortopædkirurgiske indgreb med over 3.000.000 indgreb årligt på verdensplan [1]. Indgrebet foretages fortrinsvis på yngre patienter, men udføres i stigende omfang på ældre patienter og i ambulante regi (Figur 1).

Dyb venetrombose (DVT) er en velkendt komplikation ved ortopædkirurgiske indgreb - herunder KA [1]. Incidensen af DVT efter KA er op til 17,9% ved flebografiscreening [2] og mellem 4,1-15,5% ved ultralydsdiagnostik (UL) [3], mens den kliniske præsentation af DVT tidligere er rapporteret til 0,6%. I en metaanalyse fra 2005 (n = 684) blev der påvist en samlet forekomst af DVT på 9,9% (2,1% proksimale) efter KA uden

anvendelse af tromboseprofylakse [4]. I et nyligt publiceret studium, som omfattede 335 patienter, fandtes DVT hos 5,7% (17 asymptomatiske og to symptomatiske tilfælde) af patienterne, der fik foretaget ambulante KA uden tromboseprofylakse [5].

Der har indtil nu ikke været konsensus om brugen af hverken mekanisk eller medicinsk tromboseprofylakse ved KA, men det anbefales, at tromboseprofylakse anvendes hos patienter med moderat til høj risiko for at udvikle DVT samt ved større terapeutiske indgreb i forbindelse med KA [1].

Formålet med Cochranemetaanalysen er på basis af de foreliggende randomiserede undersøgelser at afgøre, om der er indikation for tromboseprofylakse ved KA.

### Cochranemetaanalysen

Der er søgt alle relevante steder efter randomiserede kontrollerede kliniske studier, hvor man vurderede tromboseprofylakse (mekanisk og/eller medicinsk) mod en kontrolgruppe ved KA hos personer over 18 år. Søgningen er foretaget frem til oktober 2006.

Som primære effektmål indgik forekomsten af både asymptomatiske og symptomatiske DVT tilfælde, lungeemboli og embolirelaterede dødsfald. De sekundære effektmål var bivirkninger ved behandlingen herunder blødning og død.

Der blev inkluderet fire studier i analysen, som alle beskrev lavmolekylært heparin (LMWH) som tromboseprofylakse [3, 6-7]. De fire studier var alle enkeltcenter undersøgelser og omfattede i alt 527 patienter med et aldersgennemsnit på 31-44 år.

### Resultater

Data fra de fire studier viste, at den relative risiko (RR) for at udvikle tromboemboli (klinisk præsentation med efterfølgende objektiv verificering eller asymptomatiske tilfælde diagnosticeret ved UL-screening) var 20% (95%-konfidensinterval: 7-57%), når man sammenlignede LMWH med placebo. *Number needed to treat* (NNT) for at forhindre en tromboembolisk episode var således 17. Incidensen af symptomatisk venøs tromboemboli (VTE) afveg dog ikke signifikant gruppe imellem.

Den oftest forekommende komplikation var mindre blødning, der forekom i interventionsgruppen med en RR på 2,41 (1,08-5,36) svarende til et *number needed to harm* på 20 patienter for at undgå ét blødningstilfælde. Da incidensen af klinisk DVT er beregnet at være 10-20 gange mindre end incidensen af asymptomatisk DVT, fandt man i Cochraneanalysen, at



Figur 1. Knæartroskopi.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

*harm* var 8,5-17 gange så hyppig som *benefit*. På grundlag af dette kunne man ikke anbefale at give tromboseprofylakse ved KA hos patienter uden erkendte risikofaktorer.

Der blev ikke fundet nogen komplette studier om mekanisk tromboseprofylakse, som kunne indgå i analysen.

### Styrke og svagheder

Cochranearbejdet beskriver dets egen begrænsning med hensyn til de foreliggende studiers begrænsede antal og svingende kvalitet. Således er der bl.a. ikke redegjort for in- og eksklusionskriterierne eller randomiserings- og blindingsprocedurerne i alle studierne. Endvidere begrænses arbejdet af det faktum, at de inkluderede undersøgelser er heterogene med hensyn til fordelingen mellem diagnostisk og terapeutisk artroskopi samt patienternes alder. Størstedelen af DVT-tilfælde efter al form for knækirurgi er asymptomatiske og lokaliseret til crusvenene. Der er i alle de inkluderede undersøgelser alligevel anvendt UL-skanning som diagnostisk værktøj, selv om den ikke har samme sensitivitet som flebografi ved distal trombose.

Der forekommer nogle irriterende småfejl i resultatafsnittet. Således kan flere af de angivne RR-værdier i teksten ikke findes i figurerne, hvor man desuden har »glemt« en enkel patient med symptomatisk lungeemboli i behandlingsgruppen.

Vores største anke er dog, at den foreliggende metaanalyse allerede er forældet pga. den nylige publikation af et par store randomiserede arbejder [8, 9].

### Klinisk og videnskabeligt perspektiv

Cochranearbejdet dokumenterer en signifikant reduktion af asymptomatiske DVT-tilfælde efter profylakse med LMWH, hvorimod det ikke viser en signifikant forskel mellem forekomsten af de mere klinisk relevante symptomatiske tromboembolier i interventions- og kontrolgruppen.

I *American College of Chest's Physicians' Guidelines* [1] anbefales tromboseprofylakse til patienter, der skal gennemgå KA, når de har øget tromboserisiko eller skal gennemgå procedurer, der er forbundet med øget risiko for DVT (langvarige kirurgiske indgreb og tourniquet eksempelvis ved rekonstruktion af forreste korsbånd).

I et nyligt studium, der er publiceret efter nærværende Cochraneanalyse, sammenlignede *Marlovits et al* [8] forekomsten af DVT og lungeemboli (PE) efter artroskopisk korsbåndskonstruktion i to grupper (n = 140), der begge modtog LMWH (enoxaparin) under indlæggelsen. Interventionsgruppen modtog desuden LMWH i 20 dage efter udskrivelsen. Patienterne fik foretaget magnetisk resonans (MR)-venografi ved udskrivelsen samt 20 dage efter udskrivelsen. Ingen af patienterne havde MR-påvist DVT ved udskrivelsen, hvorimod der i LMWH-gruppen og i kontrolgruppen ved den sene MR-venografi var henholdsvis to (2,8%) og 28 (41,2%) patienter med DVT (p < 0,001). Denne store forskel blev fundet trods anvendelsen af LMWH hos begge grupper under indlæggelsen og

### Faktaboks

1. Incidensen af klinisk påviselig venøs tromboemboli (VTE) efter knæartroskopi (KA) uden anvendelse af medicinsk profylakse var i den aktuelle metaanalyse 1,9% (95% sikkerhedsinterval: 1,2-3,1%).
2. Mere end halvdelen af VTE-tilfældene efter KA opstår senere end seks dage postoperativt.
3. Lavmolekylært heparin (LMWH) reducerer incidensen af total VTE og klinisk påviselig dyb venetrombose (DVT) efter KA.
4. LMWH medfører ikke af en signifikant øgning af klinisk relevante blødninger.
5. Der savnes cost-benefit-analyser til præcist at definere hvilke patienter, der efter KA skal have profylakse med LMWH, og hvor længe profylaksen skal fortsætte.
6. Indtil videre anbefales tidlig mobilisering til alle og mindst syv dages profylakse med LMWH i tilfælde af længerevarende terapeutisk indgreb eller forekomst af VTE-risikofaktorer.

resultaterede i, at NNT for at undgå ét tilfælde af DVT kun var tre. Den tilsvarende NNT for at undgå en proksimal DVT var 13. Tre patienter i placebogruppen udviklede klinisk DVT mod ingen af patienterne i gruppen, der var allokeret til forlænget anvendelse af LMWH. Der var ingen øget forekomst af blødning i interventionsgruppen.

Ovennævnte arbejde [8] støtter en lang række andre undersøgelser, der har berørt problematikken vedrørende sen forekomst af VTE efter hoftalloplastik, knæalloplastik og hoftenær fraktur samt værdien af forlænget profylakse med LMWH hos disse patienter. Det er tidligere fundet, at ca. 60% af alle venøse tromboser efter KA opstår efter den sjette postoperative dag [8]. Da flere og flere KA-indgreb udføres ambulant, er der således en risiko for, at patienter unddrages en nødvendig tromboseprofylakse efter udskrivelsestidspunktet [3, 8]. Fremtidige studier bør derfor evaluere forekomsten af VTE i en firegers postoperativ observationsperiode frem for indlæggelsesperioden alene.

I et nyligt arbejde af *Camporese et al* [9] har man randomiseret KA-patienter til enten at modtage syv dages profylakse med LMWH eller til at bruge graderede kompressionsstrømper. Alle patienterne blev screenet for DVT med UL på otte postoperative dag. Patienter med normal UL kom til klinisk kontrol efter yderligere tre måneder. Dette studiums patientantal på 1.317 er ca. 2,5 gange så stort som summen af alle de fire inkluderede arbejder i Cochraneanalysen. I gruppen, der blev allokeret til strømper, fandt man samlet 31 (4,7%) tilfælde af VTE sammenlignet med 12 (1,8%) tilfælde i LMWH-gruppen, p = 0,005. NNTT for at undgå venøs tromboemboli uanset type og symptomatisk VTE var henholdsvis

## Abstract

**Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy**

Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 2 (Status: New)*

Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley &amp; Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD005259.pub2. This version first published online: 18 April 2007 in Issue 2, 2007

Date of Most Recent Substantive Amendment: 14 December 2006

*This record should be cited as: Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005259. DOI: 10.1002/14651858.CD005259.pub2.***Background**

Knee arthroscopy is a frequent surgical procedure. Arthroscopy procedures are considered minimally invasive. However, some patients will need extended surgical time, suffer injury and immobilization thus increasing the risk for thromboembolic events. Incidence of deep venous thrombosis (DVT) in patients undergoing knee arthroscopy is reported to be from 0.6% to 17.9% depending on the diagnostic method used. Different approaches are available for thromboprophylaxis (mechanical or pharmacological).

**Objectives**

To assess the effectiveness and safety of thromboprophylaxis to reduce the incidence of DVT in patients undergoing knee arthroscopy.

**Search strategy**

We searched the Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Specialized Register (last searched October 2006) the CEN-

TRAL (last searched Issue 4, 2006), MEDLINE (1966 to 2006), EMBASE (1980 to 2006), and Lilacs (1988 to 2006). We contacted specialists known to be involved in phlebology and interested in post thrombotic syndrome for details of unpublished and ongoing trials.

**Selection criteria**

Randomized clinical trials (RCTs) and controlled clinical trials (CCTs), whether blinded or not (i.e. double blinded, single blinded or unblinded) of all type of interventions, whether mechanical or pharmacological, single or in combination, used to prevent DVT in males and females over 18 years old undergoing knee arthroscopy. There was no restriction on language.

**Data collection and analysis**

Two authors independently assessed trial quality and extracted data. Study authors were contacted for additional information.

**Main results**

Four trials involving 527 predominantly male participants were included. The main weakness of the studies was the lack of correct stratification of the arthroscopic intervention. The relative risk (RR) of thrombotic events was 0.20 (95% confidence interval (CI); 0.07 to 0.57) comparing any type of low molecular weight heparin (LMWH) versus placebo. All thrombotic events but one (pulmonary embolism in the LMWH group) were distal venous thrombosis. Adverse events were most common in the intervention group than in the control group, RR 2.11 (95% CI 1.26 to 3.55). There were 66 episodes of adverse events. The number needed to harm was 20 for any adverse events.

**Authors' conclusions**

This meta-analysis suggests that LMWH reduces the incidence of distal DVT diagnosed by sonogram. The clinical benefit of this is uncertain. No strong evidence was found to conclude thromboprophylaxis is effective to prevent thromboembolic events and safe, in people with unknown risk factors for thrombosis, undergoing knee arthroscopy.

35 og 67 [9]. Det er interessant, at disse resultater blev opnået til trods for kontrolgruppens anvendelse af graderede støttestrømper, så man må slutte, at den mekaniske profylakseeffekt af disse er signifikant ringere end effekten af LMWH. Der var i studiet ingen signifikant forskel mellem LMWH-gruppen (4,4%) og strømpegruppen (3,3%) med hensyn til blødningskomplikationer,  $p = 0,3$ .

Kvalitetsmæssigt opfylder *Camporeses* studium [9] de angivne inklusionskriterier for Cochranearbejdet. Da studiet er stort, har det kraftig indflydelse i en metaanalyse, hvorfor vi har tilladt os at addere dets data til Cochraneanalysen (Tabel

1 A og B). Endvidere er i disse figurer korrigeret for de fundne unøjagtigheder i Cochranearbejdet. Det fremgår, at profylakse med LMWH medfører en RR for VTE på 29% (17-52%;  $p < 0,0001$ ) i forhold til profylakse med placebo eller graderede støttestrømper. Additionen af data fra *Camporese et al* [9] bevirker nu også, at incidensen af symptomatisk VTE signifikant reduceres (RR = 37%, 16-88%;  $p < 0,05$ ) (Tabel 1A), hvilket ikke var tilfældet i det nærværende Cochranearbejde og så vidt vides ej heller tidligere er publiceret. Det tilsvarende NNT for at forhindre ét tilfælde af symptomatisk VTE er 78.

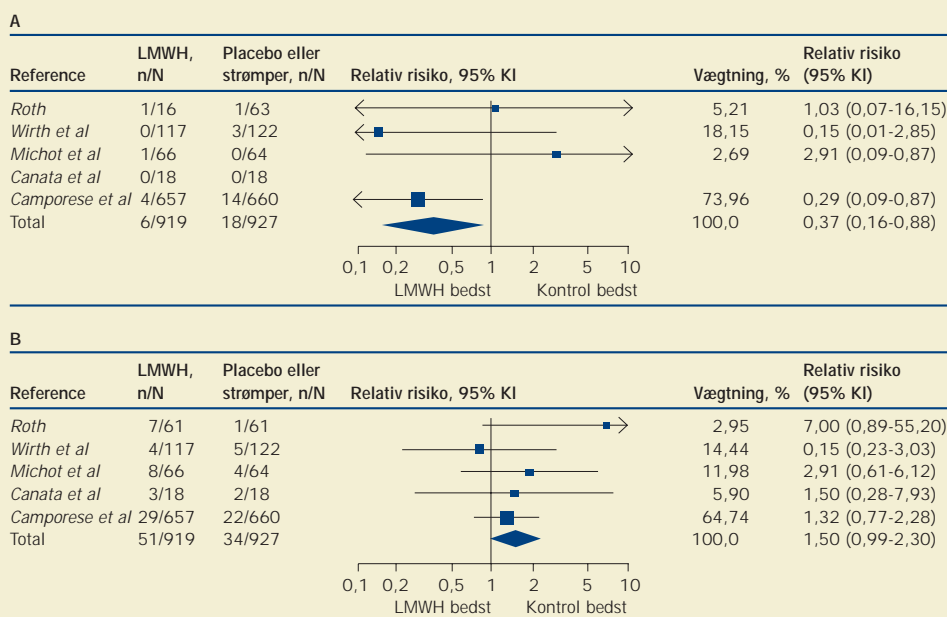
Efter inklusion af *Camporese et al's* arbejde [9] medfører

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

**Tabel 1.** Forebyggelse af vena tromboemboli efter knæartroskopi. Profylaktisk anvendelse af lavmolekylært heparin (LMWH) versus placebo eller støttestrømper.

KL = konfidensinterval.  
**A.** Patienter med klinisk vena tromboemboli. Test for heterogenitet:  $\chi^2 = 2,72$ ;  $p = 0,44$ ;  $I^2 = 0\%$ . Test for samlet effekt:  $Z = 2,25$ ;  $p = 0,02$ .

**B.** Patienter med mindre blødningskomplikationer. Test for heterogenitet:  $\chi^2 = 3,33$ ;  $p = 0,50$ ;  $I^2 = 0\%$ . Test for samlet effekt:  $Z = 1,89$ ;  $p = 0,06$ .



anvendelsen af LMWH som profylakse ikke længere en statistisk signifikant øgning af incidensen af blødningskomplikationer i forhold til placebo eller strømper (Tabel 1B). Når man går de enkelte arbejder igennem, er der næsten udelukkende tale om tilfælde med *minor bleeding*, der omfatter mindre hæmatomer, bløddelssugillationer etc. Fraset to punkturkrævende tilfælde af hæmartron i LMWH-gruppen har ingen af tilfældene krævet aktiv terapi.

### Konklusion

Incidensen af VTE efter KA er lavere end efter knæalloplastik eller større hoftenær kirurgi. Risikoen for VTE stiger bl.a. med anvendelse af tourniquet, længerevarende terapi og høj patientalder. Da de angivne VTE-incidenser i litteraturen har været varierende, har der hidtil hersket tvivl om indikationen for mekanisk eller medicinsk profylakse mod VTE til disse patienter. Vores revision af Cochrane-arbejdet viser, at anvendelse af LMWH statistisk signifikant reducerer dels alle DVT-tilfælde, men også de symptomatiske VTE-tilfælde isoleret set. Profylakse med LMWH øger ikke incidensen af blødningskomplikationer, der for størstedelen udgøres af episoder, der ikke er klinisk relevante. Da gennemsnitligt 78 KA-patienter skal have profylakse med LMWH for at undgå ét klinisk tilfælde af VTE, kan profylaksen på det foreliggende grundlag ikke umiddelbart anbefales til alle patienter, der gennemgår KA, før der bl.a. foreligger cost-benefit-analyser til støtte heraf. Profylakse med LMWH bør dog tilbydes i tilfælde af længerevarende terapi eller ved tilstedeværelse af kendte risikofaktorer for VTE hos patienten. Varigheden af profylaksen

bør i de tilfælde være mindst syv døgn fra operations-tidspunktet.

Korrespondance: Lars Nannestad Jørgensen, Kirurgisk Afdeling K, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, DK-2400 København NV.  
 E-mail: larsnjorgensen@hotmail.com

Antaget: 10. maj 2008  
 Interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
- Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS et al. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998;158:47-50.
- Michot M, Conen D, Holtz D et al. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. *Arthroscopy* 2002;18:257-63.
- Ilahi OA, Reddy J, Ahmad I. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a meta-analysis. *Arthroscopy* 2005;21:727-30.
- Hoppener MR, Ettema HB, Henny CP et al. Low incidence of deep vein thrombosis after knee arthroscopy without thromboprophylaxis: a prospective cohort study of 335 patients. *Acta Orthop* 2006;77:767-71.
- Roth P. Prophylaxis of deep vein thrombosis in outpatients undergoing arthroscopic meniscus operation. *Orthopädische Praxis* 1995;5:345-8.
- Wirth T, Schneider B, Misselwitz F et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2001;17:393-9.
- Marlovits S, Striessnig G, Schuster R et al. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Arthroscopy* 2007;23:696-702.
- Camporese G, Bernardi E, Prandoni P et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:73-82.