

De Pot-(K)Cast Studie: tromboseprofylaxe na artroscopie van de knie en bij onderbeengipsbehandling: wegen de risico's op tegen de voordelen?

The Pot-(K)Cast Trial: thrombosis prophylaxis after knee arthroscopy or during plaster cast lower leg immobilisation: determining the balance between benefits and risks

R.A. van Adrichem, R.G.H.H. Nelissen, I.B. Schipper, F.J.M. van der Meer, A. Algra, F.R. Rosendaal en S.C. Cannegieter

Samenvatting

Momenteel zijn nationale en internationale richtlijnen tegenstrijdig in hun aanbeveling over tromboseprofylaxe na artroscopie van de knie en bij onderbeengipsbehandling. Uit eerder onderzoek is onduidelijk of profylaxe met anticoagulantia een symptomatisch trombosebeen of longembolie in voldoende mate voorkomt en of dit niet ten koste gaat van het optreden van ernstige bloedingen. Ten slotte is de kosteneffectiviteit niet bekend.

Patiënten die een artroscopie van de knie ondergaan en patiënten die worden behandeld met onderbeengips worden gerandomiseerd tussen wel of geen

tromboseprofylaxe met een laagmoleculairgewicht-heparine. De deelnemers zullen 3 maanden worden vervolgd. Eindpunt van het onderzoek is symptomatische veneuze trombose, longembolie of een ernstige bloeding. Patiënten met een symptomatische trombose, longembolie of een andere klinisch relevante complicatie zullen 2 jaar worden vervolgd om inzicht te krijgen in de langetermijneffecten van deze complicaties. Daarnaast wordt op basis van individuele genetische en verworven risicofactoren onderzocht welke patiënten het meest profiteren van tromboseprofylaxe om de kosteneffectiviteit verder te optimaliseren. (*Ned Tijdschr Hematol 2011;8:311-4*)

Summary

Currently, guidelines and clinical practice differ considerably with respect to the use of anticoagulant treatment after arthroscopy of the knee or during

cast immobilisation of the lower leg. From the current evidence it is uncertain whether thromboprophylaxis reduces the risk of symptomatic venous thrombosis

Auteurs: dhr. R.A. van Adrichem, arts-onderzoeker, afdeling Klinische Epidemiologie, dhr. prof. dr. R.G.H.H. Nelissen, orthopedisch chirurg, afdeling Orthopedie, mw. prof. dr. I.B. Schipper, traumachirurg, afdeling Traumachirurgie, dhr. dr. F.J.M. van der Meer, internist-hematoloog, afdeling Trombose en Hemostase, dhr. prof. dr. A. Algra, epidemioloog, afdeling Klinische Epidemiologie, dhr. prof. dr. F.R. Rosendaal, epidemioloog, afdeling Klinische Epidemiologie en Trombose en Hemostase, mw. dr. S.C. Cannegieter, epidemioloog, afdeling Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum. Dhr. prof. dr. A. Algra is tevens werkzaam bij Julius Center, Universitair Medisch Centrum Utrecht. Allen auteurs namens de Pot-(K)Cast-studiegroep in de deelnemende ziekenhuizen: Medisch Centrum Haaglanden, afdeling Orthopedie en afdeling Heelkunde, Haga Ziekenhuis, afdeling Orthopedie en afdeling Heelkunde, Bronovo Ziekenhuis, afdeling Orthopedie, Groene Hart Ziekenhuis, afdeling Orthopedie en afdeling Heelkunde, Reinier de Graaf Groep, afdeling Orthopedie en afdeling Heelkunde. Correspondentie graag richten aan mw. dr. S.C. Cannegieter, afdeling Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 15 08, e-mailadres: s.c.cannegieter@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: subsidie van ZonMw, project 171102001 en 171102024.

Trefwoorden: artroscopie van de knie, onderbeengips, tromboseprofylaxe, veneuze trombose

Key words: arthroscopy of the knee, lower leg cast immobilisation, thrombosis prophylaxis, venous thrombosis

or pulmonary embolism, or whether it increases the risk of bleeding. Furthermore, no cost-effectiveness analysis has been done for this strategy.

Patients treated with an arthroscopy of the knee or in need of cast immobilisation of the lower leg will be randomised between prophylaxis with low molecular weight heparin and no prophylaxis. Primary outcome of the study is symptomatic venous thrombosis, pul-

monary embolism or major bleeding. Subjects with a clinically relevant adverse event will be followed for 2 years to assess the long term sequelae of these events. To further optimise the cost-effectiveness, determination of genetic and acquired risk factors will be performed for each subject to identify patients who benefit most from prophylactic treatment in order to have a future patient specific prophylaxis strategy.

Inleiding

Zowel nationale en internationale richtlijnen, als de praktijk in Nederlandse en buitenlandse ziekenhuizen verschillen aanzienlijk met betrekking tot tromboseprofylaxe na artroscopie van de knie of bij onderbeengipsbehandeling.¹⁻⁷

Onderzoek met betrekking tot tromboseprofylaxe bij deze groepen was tot op heden alleen gericht op effectiviteit van de studiemedicatie, betrof kleine onderzoekspopulaties en maakte gebruik van asymptomatische trombose als primaire uitkomstmaat.⁸⁻¹³ Door deze beperkingen kon het risico van ernstige bloedingen, ontstaan door de behandeling, niet goed worden vastgesteld. Bovendien kan een kosteneffectiviteitsanalyse op grond van deze onderzoeken niet worden gemaakt, waardoor nationale en internationale richtlijnen terughoudend blijven in hun aanbevelingen.

Doel

Doelmatigheidsonderzoek naar de (kosten)effectiviteit en de veiligheid van tromboseprofylaxe met een laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) na artroscopie van de knie en bij onderbeengipsbehandeling. Daarnaast wordt de mogelijkheid voor individuele tromboseprofylaxe op basis van genetische en verworven risicofactoren onderzocht.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek betreft 2 gerandomiseerde en gecontroleerde multicentrumonderzoeken in de regio's Leiden, Den Haag en Gouda. Patiënten die een artroscopie van de knie ondergaan en patiënten die worden behandeld met onderbeengips worden gerandomiseerd tussen profylaxe met LMWH en geen profylaxe. Naast de reguliere follow-up wordt met

patiënten na 3 maanden telefonisch contact opgenomen.

Bij alle geïnccludeerde patiënten wordt een vragenlijst over verworven risicofactoren voor trombose afgenomen. Daarnaast wordt bloed afgenomen voor analyse van 7 stollingsfactoren en 5 single nucleotide polymorfismen (SNP's), waarvan bekend is dat deze gepaard gaan met een verhoogd risico op trombose. Op basis van deze gegevens worden risicogroepen geïdentificeerd en wordt onderzocht of tromboseprofylaxe verder kan worden geïndividualiseerd.

Patiënten die tijdens het onderzoek een klinisch relevante complicatie ontwikkelen, worden na 3 maanden, 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar onderzocht op persisterende symptomen en krijgen een meting van generieke kwaliteit van leven.

Onderzoekspopulatie

Patiënten die een artroscopie van de knie ondergaan voor diagnostische doeleinden, meniscectomie en/of het verwijderen van corpora libera, en patiënten die onderbeengipsimmobilisatie krijgen vanwege een trauma of een overbelastingsblessure, komen in aanmerking voor inclusie.

In geval van een onderbeentrauma komen conservatief en operatief behandelde patiënten in aanmerking voor inclusie. De belangrijkste exclusiecriteria zijn contra-indicaties voor het gebruik van LMWH en al bestaande indicaties voor antistollingbehandeling.

Interventie

Patiënten die een knie-artroscopie ondergaan, worden gerandomiseerd tussen 8 dagen profylactische dosering LMWH eenmaal daags of geen behandeling. Ieder ziekenhuis maakt gebruik van de LMWH van eigen voorkeur, meestal eenmaal daags nadroparine 2.850 IE subcutaan en bij > 100 kg 5.700 IE subcu-

taan. Patiënten die een onderbeengipsbehandeling krijgen, worden gerandomiseerd tussen profylactische dosering LMWH eenmaal daags gedurende gipsimmobilisatie of geen behandeling.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is een symptomatisch veneuze trombose en/of een longembolie binnen 3 maanden na start van de studie. De primaire veiligheidsuitkomstmaat is een ernstige bloeding. Een kosteneffectiviteits- en kostenutiliteitsanalyse zal worden verricht, alsmede een predictieanalyse waarmee op basis van genetische en verworven risicofactoren hoogrisicogroepen worden geïdentificeerd.

Risico verbonden aan deelname

In dit onderzoek worden 2 strategieën vergeleken, die beide in de dagelijkse praktijk worden toegepast op basis van voorkeur van de behandelend arts en/of het ziekenhuis. Hierdoor is het onwaarschijnlijk dat deelname zal leiden tot een toename in het gezondheidsrisico van patiënten. De belasting door deelname aan het onderzoek is minimaal: naast de reguliere klinische follow-up zal een- of tweemaal telefonisch contact worden opgenomen, zal een- of tweemaal bloed worden afgenomen en 1 vragenlijst moeten worden ingevuld.

Aantal benodigde patiënten en stand van zaken

Op basis van een risicoreductie van 85% en een maximale uitval van 15% zijn er 1.500 patiënten per studie nodig (totaal 3.000 patiënten, 750 per studie-groep).^{10,11} Op basis van gegevens van deelnemende ziekenhuizen wordt uitgegaan van een inclusieperiode van 2 jaar. De Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Leids Universitair Medisch Centrum heeft het onderzoek goedgekeurd. Zes ziekenhuizen, te weten Medisch Centrum Haaglanden, HagaZiekenhuis, Reinier de Graaf Groep, Groene Hart Ziekenhuis, Bronovo Ziekenhuis en Leids Universitair Medisch Centrum hebben deelname toegezegd.

Dit doelmatigheidsonderzoek zal antwoord geven op de vraag of tromboseprofylaxe met een LMWH na artroscopie van de knie en bij onderbeengipsbehandeling kosteneffectief is.

Relevante symptomatische eindpunten zullen worden gebruikt. Om de resultaten van het onderzoek zo breed mogelijk te kunnen toepassen, worden geen andere exclusiecriteria dan een contra-indicatie voor LMWH of een bestaande indicatie voor antistolling gebruikt. Patiënten met een complicatie worden langer vervolgd om gevolgen op lange termijn te onderzoeken. Ten slotte zal worden vastgesteld welke groep patiënten het meest profiteert van tromboseprofylaxe, teneinde deze therapie in de toekomst verder te kunnen individualiseren en het aantal hierdoor ontstane bloedingcomplicaties te minimaliseren.

Referenties

1. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2009.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
3. Nurmohamed MT. [Thromboprophylaxis is indicated for knee arthroscopy and cast immobilisation]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:1730.
4. Schonenberg D, Van Meeteren M, Nelissen RG, Van der Horst-Bruinsma IE, Poll RG, Nurmohamed MT. [Thrombosis prevention in orthopaedic surgery: clinical practice in the Netherlands in 2002]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1856-60.
5. Truijers M, Kranendonk SE, Nurmohamed MT. [Thromboprophylaxis in general surgical practices in the year 2004: perioperative use during hospitalisation, during out-patient care and following plaster cast immobilisation]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2511-6.
6. Verheyen CC. [Thromboprophylaxis is not indicated for knee arthroscopy and cast immobilisation]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:1731.
7. Batra S, Kurup H, Gul A, Andrew JG. Thromboprophylaxis following cast immobilisation for lower limb injuries - survey of current practice in United Kingdom. *Injury* 2006;37:813-7.
8. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni 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.
9. Eittema HB, Kollen BJ, Verheyen CC, Buller HR. Prevention of venous thromboembolism in patients with immobilization of the lower extremities: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1093-8.
10. Ramos J, Perrotta C, Badarotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005259.

11. Testroote M, Stigter W, De Visser DC, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006681.

12. Goel DP, Buckley R, De Vries G, Abelseth G, Ni A, Gray R. Prophylaxis of deep-vein thrombosis in fractures below the knee: a prospective randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:388-94.

13. Selby R, Geerts WH, Kreder HJ, Crowther MA, Kaus L, Sealey F, et al.

Clinically important venous thromboembolism (civte) following isolated leg fractures distal to the knee: epidemiology and prevention: the d-kaf (delta-parin in knee to ankle fracture) trial. *J Thromb Haemost Supplement* 2:O-T-051. 2007.

Ontvangen 7 juli 2011, geaccepteerd 2 augustus 2011.