



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

« Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΩΣ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΙΣ ΟΛΙΚΕΣ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΙΣΧΙΟΥ ΚΑΙ ΓΟΝΑΤΟΣ »

υπό

ΣΕΡΑΦΕΙΜ – ΓΕΩΡΓΙΟ ΒΟΥΤΥΡΙΤΣΑ

Ειδικευόμενου Ορθοπεδικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση
του διπλώματος μεταπτυχιακών σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ι. Ματσάγκας, *Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Μιλτιάδης Ι. Ματσάγκας, *Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*
- Χριστίνα Αρναούτογλου, *Διευθύντρια Ορθοπαιδικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας*
- Νικόλαος Ρούσας, *Κοινός Διοικητής Γενικού Νοσοκομείου Σύρου 'Βαρδάκειο κ' Πρώιο' Γενικού Νοσοκομείου – Κ.Υ. Νάξου*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The role of aspirin as thromboprophylaxis in hip and knee arthroplasty

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Η χρήση της ασπιρίνης ως θρομβοπροφύλαξη σε αυτούς τους ασθενείς έχει αυξηθεί πολύ την τελευταία δεκαετία παρά τη διχογνωμία που υπάρχει ακόμα στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της. Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι ο καθορισμός του ρόλου της ασπιρίνης στη σύγχρονη πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μετά από ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος μέσα από τη σύγκριση της με τους αντιπηκτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα.

Μέθοδος: Στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Embase, Google Scholar, αναζητήθηκαν μελέτες της τελευταίας δεκαετίας με τη χρήση λέξεων κλειδιών, οι οποίες συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ασπιρίνης ως θρομβοπροφύλαξη σε σχέση με έναν ή περισσότερους από τους αντιπηκτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα. Όσες μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η VTE (DVT και PE) με δευτερογενή καταληκτικά σημεία τη θνητότητα, τις μείζονες αιμορραγίες και τις επιπλοκές χειρουργικού τραύματος.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 6 μελέτες με 23.478 ασθενείς, 11.196 έλαβαν ασπιρίνη και 11.837 έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban. Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση της VTE μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη 2,1% και των ασθενών που έλαβαν αντιπηκτικό παράγοντα 0,96% (RR1.6, 95% CI 1,270-2,014 P <0,001). Στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρξε και στην επίπτωση της DVT που ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη 1,77% έναντι 0,64% (RR 1.786, 95% CI 1,320-2,368 P<0,001) όχι όμως και στην επίπτωση της πνευμονικής εμβολής καθώς ενώ ήταν υψηλότερη ποσοστιαία στην ομάδα της ασπιρίνης 0,76% έναντι 0,38% το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (RR 1.329, 95% CI 0,891-1,982 P=0,163). Επίσης δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ασπιρίνης και των αντιπηκτικών παραγόντων όσον αφορά τη θνητότητα (RR 1.64, 95% CI 0,568-4,587 P=0,369), τις μείζονες

αιμορραγίες (RR 0.941, 95% CI 0,527-1,682 P=0,838) και τις επιπλοκές χειρουργικού τραύματος (RR 0.98, 95% CI 0,780-2,049 P=0,952).

Συμπεράσματα: Η ασπιρίνη όταν χρησιμοποιείται ως θρομβοπροφύλαξη μετά από ολικές αρthroπλαστικές ισχίου και γόνατος είναι λιγότερο αποτελεσματική στην πρόληψη της VTE και της DVT σε σχέση με τις LMWHs και το Rivaroxaban. Ωστόσο δεν διαφέρει όσον αφορά την πρόληψη της πνευμονικής εμβολής και τη θνητότητα. Επομένως χρειάζονται περισσότερες μεγάλες, υψηλής ποιότητας μελέτες για τον καθορισμό του ρόλου της ασπιρίνης στη σύγχρονη πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μετά από ολικές αρthroπλαστικές ισχίου και γόνατος.

Λέξεις κλειδιά: ασπιρίνη, θρομβοπροφύλαξη, αρthroπλαστική

Abstract

Introduction: Patients undergoing total hip or knee arthroplasty are at an elevated risk of venous thromboembolism (VTE). The use of aspirin as an alternative agent for the prevention of VTE in these patients has increased over the last decade despite controversial opinions in the scientific community concerning its efficacy. The aim of this study is to determine the role of aspirin in the prevention of VTE for patients undergoing total hip or knee arthroplasty by comparing its efficacy and safety with the other anticoagulant agents used today.

Method: Computer based searches on PubMed, Embase and Google Scholar databases using keywords were conducted searching for studies comparing the safety and efficacy of aspirin as thromboprophylaxis with other anticoagulants. Every study that met the inclusion criteria was included in the current systematic review and meta-analysis. The primary outcome was VTE (DVT and PE) and the secondary outcomes were all cause mortality, major bleedings and wound complications.

Results: 6 studies with a total of 23.478 patients were included, 11.196 received aspirin and 11.837 received either LMWH or Rivaroxaban. There was a statistically significant difference in the incidence of VTE between patients receiving aspirin 2,1% compared to other anticoagulants 0,96% (RR1.6, 95% CI 1,270-2,014 P <0,001). Also

the incidence of DVT was higher among patients receiving aspirin 1,77% compared to other anticoagulants 0,64% and that result was statistically significant (RR 1.786, 95% CI 1,320-2,368 $P<0,001$), but the incidence of PE did not differ significantly between the two groups although it was higher in the aspirin group 0,76% compared to 0,38% (RR 1.329, 95% CI 0,891-1,982 $P=0,163$). Regarding secondary outcomes there were no significant differences between aspirin and other anticoagulants in mortality (RR 1.64, 95% CI 0,568-4,587 $P=0,369$), major bleedings (RR 0.941, 95% CI 0,527-1,682 $P=0,838$) and wound complications (RR 95% CI 0,780-2,049 $P=0,952$).

Conclusions: Aspirin is less effective in preventing VTE and DVT in patients undergoing total hip or knee arthroplasty compared to LMWHs and Rivaroxaban although it does not differ significantly in mortality or the prevention of PE. Therefore big high quality studies are required to determine the role of aspirin as thromboprophylaxis in patients undergoing total hip or knee arthroplasty.

Key words: aspirin, thromboprophylaxis, arthroplasty

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου – θέματος	7
1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα	9

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης	9
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	10
2.3 Στρατηγική αναζήτησης.....	10
2.4 Εξαγωγή δεδομένων	11
2.5 Ορισμοί	15

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών.....	17
3.2 Σύνοψη αποτελεσμάτων	19

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	25
--------------------------	----

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	29
-------------------------------	----

Βιβλιογραφία.....	30
-------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Περιγραφή νόσου – θέματος

Οι ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος είναι επεμβάσεις που πραγματοποιούνται για την αντιμετώπιση χρόνιων εκφυλιστικών παθήσεων των αρθρώσεων όπως η οστεοαρθρίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα⁽¹⁾. Η ανάγκη πραγματοποίησης τέτοιων επεμβάσεων αυξάνεται συνεχώς τα τελευταία χρόνια εξαιτίας της γήρανσης του παγκόσμιου πληθυσμού. Αυτό σε συνδυασμό με τη βελτίωση της χειρουργικής τεχνικής και των υλικών που χρησιμοποιούνται οδηγεί ολοένα και νεότερους σε ηλικία ασθενείς να υποβάλλονται σε ολικές αρθροπλαστικές σε σχέση με το παρελθόν, γεγονός που αυξάνει ακόμα περισσότερο τον αριθμό αυτών των επεμβάσεων που πραγματοποιούνται. Χαρακτηριστικά μεταξύ 2000 και 2014 οι ολικές αρθροπλαστικές ισχίου στις Η.Π.Α αυξήθηκαν κατά 132% από 159.865 επεμβάσεις το χρόνο σε 370.770 και αναμένεται να αυξηθούν ακόμα 71.2% μέχρι το 2030 φτάνοντας τις 635.000 επεμβάσεις το χρόνο⁽²⁾. Αντίστοιχα για τις ολικές αρθροπλαστικές γόνατος στην ίδια περίοδο σημειώνεται αύξηση 148% από 274.025 επεμβάσεις το 2000 σε 680.150 το 2014 και αναμένεται να αυξηθούν ακόμα 84.9% μέχρι το 2030 φτάνοντας τις 1.270.800 επεμβάσεις το χρόνο⁽²⁾.

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος είτε με τη μορφή της εν τω βάθι φλεβοθρόμβωσης (ΕΒΦΘ) είτε με τη μορφή της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) αποτελεί μια σοβαρή και σε ορισμένες περιπτώσεις απειλητική για τη ζωή επιπλοκή που μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. Παρόλο που η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος μπορεί να εμφανιστεί μετά από οποιαδήποτε μείζονα επέμβαση, οι ορθοπαιδικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε ολικές αρθροπλαστικές εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο διότι πληρούνται όλα τα κριτήρια της τριάδας του Virchow⁽³⁾. Η χρήση του tourniquet διεγχειρητικά και η ακινητοποίηση μετά το χειρουργείο ευοδώνουν τη φλεβική στάση, το χειρουργικό τραύμα αυξάνει την έκκριση προθρομβωτικών παραγόντων, οι διεγχειρητικοί χειρισμοί του άκρου προάγουν τραυματισμούς στο ενδοθήλιο των αγγείων και η χρήση πολυμεθυλμεθακρυλικού τσιμέντου ενισχύει την υπερπηκτικότητα. Χωρίς τη χρήση θρομβοπροφύλαξης υπολογίζεται ότι 40-60% αυτών των ασθενών θα εμφανίσουν εν τω βάθι φλεβική θρόμβωση και 0,5%-2% θα εμφανίσουν θανατηφόρο πνευμονική

εμβολή⁽⁴⁾. Ωστόσο πρόσφατες μελέτες σε 363.530 ασθενείς αναφέρουν ότι με τη χρήση θρομβοπροφύλαξης τα ποσοστά της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου πέφτουν σε 0.6% για τις ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και 1.4% για τις ολικές αρθροπλαστικές γόνατος αντίστοιχα⁽⁵⁾. Παρ' όλο που πρόκειται για σχετικά μικρά ποσοστά, αν αναλογιστούμε τον μεγάλο αριθμό ολικών αρθροπλαστικών που πραγματοποιούνται κάθε χρόνο, το βάρος για το εκάστοτε σύστημα υγείας είναι τεράστιο⁽⁶⁾ και θα συνεχίσει να αυξάνεται με το χρόνο όσο αυξάνεται ο αριθμός των επεμβάσεων.

Πολλοί διεθνείς οργανισμοί έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση θρομβοπροφύλαξης μετά από ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος, όπως η American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) η οποία συνιστά τη χρήση της σε όλους τους ασθενείς⁽⁷⁾. Σήμερα έχουμε στη διάθεση μας διάφορους παράγοντες όμως οι κυρίως χρησιμοποιούμενοι είναι οι μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) και τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs). Η ασπιρίνη αποτελεί μια ακόμα επιλογή η οποία έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια καθώς αποτελεί ένα φθηνό, εύκολα χορηγούμενο φάρμακο, με πολύ καλά μελετημένο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών^(8,9,10,11,12). Η χορήγηση της γίνεται από το στόμα, σε αντίθεση με τις LMWHs που απαιτούν υποδόρια χορήγηση, μια φορά την ημέρα σε αντίθεση με ορισμένα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και δεν απαιτείται τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση με αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια χορήγησής της όπως με την ασενοκουμαρόλη ή τη βαρφαρίνη. Η ασπιρίνη δρα αναστέλλοντας μη αντιστρεπτά τη δράση του ενζύμου κυκλοξυγενάση 1 (COX-1) στα αιμοπετάλια εμποδίζοντας έτσι τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνη (PG) H₂^(13,14,15). Με τον τρόπο αυτό σταματά έμμεσα τη σύνθεση της θρομβοξανής A₂ (TXA₂) η οποία αποτελεί βασικό παράγοντα διέγερσης της συσώρευσης των αιμοπεταλίων⁽¹⁶⁾. Η χρήση της αυξήθηκε ιδιαίτερα από το 2012 και μετά όταν το American College of Chest Physicians (ACCP) τη συμπεριέλαβε για πρώτη φορά στις κατευθυντήριες οδηγίες του ως εναλλακτικό παράγοντα πρόληψης της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου με σύσταση 1B⁽¹⁷⁾. Από τότε όλο και περισσότερες μελέτες στη βιβλιογραφία ασχολήθηκαν με το ρόλο της ασπιρίνης ως θρομβοπροφύλαξη μετά από ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της με τους ήδη τεκμηριωμένης αποτελεσματικότητας παράγοντες. Αυτό

είχε ως αποτέλεσμα περισσότεροι οργανισμοί όπως το National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁽¹⁸⁾ να συμπεριλάβουν την ασπιρίνη στις κατευθυντήριες οδηγίες τους. Παρόλα αυτά υπάρχουν ακόμα επιφυλάξεις στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της και πολλοί διεθνείς οργανισμοί όπως το Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) δεν τη συμπεριλαμβάνουν ακόμα και σήμερα στις κατευθυντήριες οδηγίες τους⁽¹⁹⁾.

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα

Κατά τη διάρκεια συγγραφής της συγκεκριμένης μελέτης αναζητήθηκαν στη βιβλιογραφία συστηματικές ανασκοπήσεις που μελετούν το ρόλο της ασπιρίνης στη σύγχρονη πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μετά από ολικές αρthroπλαστικές ισχίου και γόνατος όπως η μελέτη Azboy et al⁽⁸⁾ με τίτλο << Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty-commonly asked questions >> και η μελέτη Santana et al⁽²⁰⁾ με τίτλο << An update on venous thromboembolism rates and prophylaxis in hip and knee arthroplasty in 2020 >>. Ακόμα αναζητήθηκαν μετα-αναλύσεις που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ασπιρίνης σε σχέση με τους υπόλοιπους αντιπηκτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα όπως οι μελέτες Matharu et al⁽²¹⁾ και Haykal et al⁽²²⁾ οι οποίες συμπεριλαμβάνουν μόνο τυχαιοποιημένες μελέτες στην ανάλυση τους αλλά και η μετα-ανάλυση Singjie et al⁽²³⁾ η οποία περιλαμβάνει 8 μελέτες με level 2 evidence.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Στόχος μελέτης

Η χρήση της ασπιρίνης ως θρομβοπροφύλαξη κερδίζει συνεχώς έδαφος τα τελευταία χρόνια παρ' όλο που υπάρχουν ακόμα επιφυλάξεις στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της. Ο σκοπός της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι ο καθορισμός του ρόλου της ασπιρίνης στην

σύγχρονη πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου μετά από ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος μέσα από την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σε σύγκριση με τους υπόλοιπους διαθέσιμους παράγοντες που χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα (π.χ. LMWHs, DOACs).

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση συμπεριέλαβε μελέτες στην αγγλική γλώσσα δημοσιευμένες την τελευταία δεκαετία δηλαδή από το 2014 μέχρι τη στιγμή συγγραφής τον Οκτώβριο του 2023. Όλες οι μελέτες θα πρέπει να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος σε σχέση με έναν ή περισσότερους από τους αντιπηκτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα. Όλες οι μελέτες θα πρέπει να παρέχουν δεδομένα για τη θνητότητα των ασθενών κατά τη διάρκεια του follow up καθώς επίσης και δεδομένα για τουλάχιστον ένα από τα δευτερογενή καταληκτικά συμπεράσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης δηλαδή τις μείζονες αιμορραγίες ή τις επιπλοκές από το χειρουργικό τραύμα. Αποκλείστηκαν οι μελέτες που συμπεριέλαβαν ασθενείς με κατάγματα, οι μελέτες που δεν ανέφεραν τον αντιπηκτικό παράγοντα που συγκρίθηκε με την ασπιρίνη, οι μελέτες που συμπεριέλαβαν ομάδες ασθενών που ελάμβαναν περισσότερους του ενός αντιθρομβωτικούς παράγοντες μετεγχειρητικά και οι μελέτες στις οποίες η δόση της ασπιρίνης ξεπερνούσε τα 150 mg ημερησίως ή το φάρμακο χορηγούνταν σε δυο δόσεις.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων των PubMed, Embase και Google Scholar αναζητήθηκαν μελέτες που έχουν δημοσιευθεί την τελευταία δεκαετία δηλαδή από το 2014 μέχρι τον Οκτώβριο του 2023. Η αναζήτηση έγινε αρχικά με τις λέξεις κλειδιά aspirin, thromboprophylaxis και στη συνέχεια με την προσθήκη ενός ή περισσότερων από τις παρακάτω λέξεις: arthroplasty, tka, tha, tja, tkr, thr, tjr, total knee arthroplasty, total hip arthroplasty, total joint arthroplasty, total knee replacement, total hip replacement, total joint replacement. Έγινε αξιολόγηση κάθε μελέτης με βάση τον

τίτλο και την περίληψη και για όσες από αυτές πληρούνταν τα κριτήρια ένταξης μελετήθηκε στη συνέχεια όλο το κείμενο τους.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Οι μελέτες που πληρούν τα κριτήρια ένταξης της συστηματικής ανασκόπησης συγκεντρώθηκαν στον πρώτο πίνακα στον οποίο παρουσιάζονται με χρονολογική σειρά. Αναφέρεται το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το περιοδικό και το έτος δημοσίευσης, ο συνολικός αριθμός των ασθενών και οι επιμέρους ομάδες δηλαδή ο αριθμός ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη και ο αριθμός ασθενών που έλαβαν άλλον αντιπηκτικό παράγοντα. Τέλος αναφέρονται οι δοσολογίες των φαρμάκων και ο τύπος της μελέτης. (Πίνακας 1)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα μελέτης	Περιοδικό και έτος δημοσίευσης	Σύνολο ασθενών	Ασθενείς υπό ασπιρίνη	Ασθενείς υπό άλλο αντιθρομβωτικό παράγοντα	Δοσολογίες φαρμάκων	Τύπος μελέτης
CRISTAL ⁽²⁴⁾	JAMA. 2022	9711	5675	4036 Enoxaparin	100 mg Aspirin 40 mg Enoxaparin	Randomized Control Trial
Borton ⁽²⁵⁾	Hip Int. 2022	3805	2560	1049 Enoxaparin 193 Warfarin	150 mg Aspirin 40 mg Enoxaparin	Prospective Cohort Study
Hovik ⁽²⁶⁾	J Arthroplasty. 2021	6094	1084	5010 Dalteparin	75 mg Aspirin 5000 U Dalteparin	Prospective Observational Study
Anderson ⁽²⁷⁾	N Eng J Med 2018	3424	1707	1717 Rivaroxaban	5 d Rivaroxaban Μετά: 81 mg ASA ή 10 mg Rivaroxaban	Randomized Control Trial
Zou ⁽²⁸⁾	Blood Coag Fibrinolysis. 2014	324	110	102 Rivaroxaban 112 Enoxaparin	100 mg Aspirin 40 mg Enoxaparin 10 mg Rivaroxaban	Randomized Control Trial
Jiang ⁽²⁹⁾	Chin Med J (Eng). 2014	120	60	60 Rivaroxaban	100 mg Aspirin 5 d Dalteparin 5000 U Μετά 10 mg Rivaroxaban	Randomized Control Trial

Πίνακας 1. Παρουσιάζονται τα βασικά στοιχεία των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

Στον δεύτερο πίνακα παρουσιάζονται τα δημογραφικά στοιχεία των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Αναφέρεται και πάλι το όνομα του πρώτου συγγραφέα, ο συνολικός αριθμός ασθενών, ο αριθμός ασθενών των επιμέρους ομάδων ανάλογα με το εάν έλαβαν ασπιρίνη ή άλλο αντιπηκτικό παράγοντα και στη συνέχεια αναφέρονται ο μέσος όρος ηλικίας και το φύλο των ασθενών, ξεχωριστά για την ασπιρίνη και τους άλλους αντιπηκτικούς παράγοντες. Επίσης αναφέρεται ο αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος και ακριβώς κάτω από κάθε αριθμό η ποσοστιαία αναλογία του, για όσες μελέτες παρείχαν τέτοια στοιχεία. Η μελέτη Borton et al⁽²⁵⁾ αναφέρει μόνο το συνολικό μέσο όρο ηλικίας των ασθενών της, χωρίς να αναφέρει τους μέσους όρους ηλικίας κάθε ομάδας ασθενών ξεχωριστά ενώ το ίδιο κάνει και με το φύλο των ασθενών. Αναφέρει το συνολικό αριθμό των γυναικών της μελέτης χωρίς να κάνει αναφορά στον αριθμό τους στην ομάδα της ασπιρίνης ή στις ομάδες ασθενών που έλαβαν Enoxaparin ή Warfarin. (Πίνακα 2)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα μελέτης	Συνολικός αριθμός ασθενών	Ασθενείς υπό ασπιρίνη	Ασθενείς υπό άλλο παράγοντα	Μέσος όρος ηλικίας ασθενών υπό ασπιρίνη	Μέσος όρος ηλικίας ασθενών υπό άλλο παράγοντα	Φύλο ασθενών υπό ασπιρίνη	Φύλο ασθενών υπό άλλο παράγοντα	THA	TKA
CRISTAL ⁽²⁴⁾	9711	5675	4036 Enoxaparin	67	68	56,5% γυναίκες	57,1 % γυναίκες		
Borton ⁽²⁵⁾	3805	2560	1049 Enoxaparin 193 Warfarin	69 συν Μέσος	ολικός όρος	2569 γυναίκες	61.1% συνολικά	3805 100%	0
Hovik ⁽²⁶⁾	6094	1084	5010 Dalteparin	73	66	64% γυναίκες	67% γυναίκες		
Anderson ⁽²⁷⁾	3424	1707	1717 Rivaroxaban	62.9	62.7	52.9% γυναίκες	51.5% γυναίκες	1804 52.7%	1620 47.3%
Zou ⁽²⁸⁾	324	110	102 Rivaroxaban 112 Enoxaparin	62.7	63.5 Rivaroxaban 65.7 Enoxaparin	74.75% γυναίκες	68.63% γυναίκες 82.15% γυναίκες	0	324 100%
Jiang ⁽²⁹⁾	120	60	60 Rivaroxaban	65.1	63.8 Rivaroxaban	91.6% γυναίκες	93.3% γυναίκες	0	120 100%

Πίνακας 2. Παρουσιάζονται τα δημογραφικά στοιχεία των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (THA: Ολική αρθροπλαστική ισχίου, TKA: Ολική αρθροπλαστική γόνατος)

Στον τρίτο πίνακα παρουσιάζονται τα πρωτογενή καταληκτικά αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης. Αναφέρεται το όνομα του πρώτου συγγραφέα της μελέτης, ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη, ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν άλλους αντιπηκτικούς παράγοντες ανάλογα με τη μελέτη και στη συνέχεια αναφέρεται ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή ξεχωριστά για την ασπιρίνη και τους άλλους αντιπηκτικούς παράγοντες. Κάτω από κάθε αριθμό σε παρένθεση αναφέρεται το ποσοστό επί του συνόλου στο οποίο αντιστοιχεί. Η μελέτη Borton et al⁽²⁵⁾ αναφέρει μόνο το συνολικό αριθμό ασθενών που εμφάνισαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο χωρίς να αναφέρει επιμέρους αριθμούς ασθενών για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και την πνευμονική εμβολή. (Πίνακας 3)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα μελέτης	Ασθενείς υπό ασπιρίνη	Ασθενείς υπό άλλο παράγοντα	VTE υπό ασπιρίνη	VTE υπό άλλο παράγοντα	DVT υπό ασπιρίνη	DVT υπό άλλο παράγοντα	PE υπό ασπιρίνη	PE υπό άλλο παράγοντα
CRISTAL ⁽²⁴⁾	5675	4036 Enoxaparin	187 (3,45%)	69 (1,8%)	140 (2,6%)	50 (1,3%)	58 (1,1%)	21 (0,6%)
Borton ⁽²⁵⁾	2560	1049 Enoxaparin 193 Warfarin	31 (1,2%)	12 (1,1%) 2 (1%)	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Hovik ⁽²⁶⁾	1084	5010 Dalteparin	6 (0,55%)	20 (0,4%)	3 (0,28%)	12 (0,24%)	3 (0,28%)	8 (0,16%)
Anderson ⁽²⁷⁾	1707	1717 Rivaroxaban	11 (0,64%)	12 (0,7%)	8 (0,46%)	8 (0,46%)	5 (0,29%)	6 (0,35%)
Zou ⁽²⁸⁾	110	102 Rivaroxaban 112 Enoxaparin	2 (1,8%)	0 1 (0,9%)	2 (1,8%)	0 1 (0,9%)	0	0 0
Jiang ⁽²⁹⁾	60	60 Rivaroxaban	0	0	0	0	0	0

Πίνακας 3. Παρουσιάζονται τα πρωτογενή καταληκτικά αποτελέσματα των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (VTE: Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, DVT: Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, PE: Πνευμονική εμβολή, ΔΑ: Δεν αναφέρονται)

Στον τέταρτο πίνακα αναφέρεται το όνομα του πρώτου συγγραφέα της μελέτης, ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη, ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν άλλο αντιπηκτικό παράγοντα ανάλογα με τη μελέτη και στη συνέχεια ο αριθμός των ασθενών που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια του follow up ξεχωριστά για την ασπιρίνη και τους υπόλοιπους αντιπηκτικούς παράγοντες. Ο αριθμός αυτός αναφέρεται στη θνητότητα από κάθε αιτία και όχι μόνο ως αποτέλεσμα της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και συγκεκριμένα της πνευμονικής εμβολής. Ορισμένες μελέτες της συστηματικής ανασκόπησης παρείχαν στοιχεία για τον αριθμό των ασθενών που απεβίωσαν εξαιτίας πνευμονικής εμβολής αλλά λόγω του πολύ μικρού αριθμού τους δεν συμπεριλήφθηκαν στη στατιστική ανάλυση και επομένως δεν αναγράφονται σε αυτό τον πίνακα. (Πίνακας 4)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα μελέτης	Ασθενείς υπό ασπιρίνη	Ασθενείς υπό άλλο παράγοντα	Θνητότητα υπό ασπιρίνη	Θνητότητα υπό άλλο παράγοντα
CRISTAL ⁽²⁴⁾	5675	4036 Enoxaparin	4 (0.1%)	2 (0.1%)
Borton ⁽²⁵⁾	2560	1049 Enoxaparin 193 Warfarin	6 (0.2%)	1 (0.2%) 0
Hovik ⁽²⁶⁾	1084	5010 Dalteparin	1 (0.1%)	5 (0.1%)
Anderson ⁽²⁷⁾	1707	1717 Rivaroxaban	1 (0.05%)	0
Zou ⁽²⁸⁾	110	102 Rivaroxaban 112 Enoxaparin	0	0
Jiang ⁽²⁹⁾	60	60 Rivaroxaban	0	0

Πίνακας 4. Παρουσιάζεται η θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία κατά τη διάρκεια του follow up σε κάθε μια από τις μελέτες που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

Στον πέμπτο πίνακα παρουσιάζονται τα δευτερογενή καταληκτικά αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης, εκτός από τη θνητότητα που αναφέρεται σε ξεχωριστό πίνακα. Αναφέρεται το όνομα του πρώτου συγγραφέα της μελέτης, ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη, ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν άλλο αντιπηκτικό παράγοντα ανάλογα με τη μελέτη και στη συνέχεια ο αριθμός των ασθενών που

εμφάνισαν μείζονα αιμορραγία, ελάσσονα αιμορραγία και επιπλοκές από το χειρουργικό τραύμα σε ξεχωριστές στήλες για την ασπιρίνη και τους υπόλοιπους αντιπηκτικούς παράγοντες. Μόνο η μελέτη Anderson et al⁽²⁷⁾ αναφέρει αριθμό από ελάσσονες αιμορραγίες στους ασθενείς της οπότε δεν πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση στη συγκεκριμένη κατηγορία. (Πίνακας 5)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα μελέτης	Ασθενείς υπό ασπιρίνη	Ασθενείς υπό άλλο παράγοντα	Μείζονες αιμορραγίες ασπιρίνη	Ελάσσονες αιμορραγίες ασπιρίνη	Μείζονες αιμορραγίες άλλων παραγόντων	Ελάσσονες αιμορραγίες άλλων παραγόντων	Επιπλοκές τραύματος ασπιρίνη	Επιπλοκές τραύματος άλλων παραγόντων
CRISTAL ⁽²⁴⁾	5675	4036 Enoxaparin	17 (0.3%)	ΔΑ	15 (0.4%)	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Borton ⁽²⁵⁾	2560	1049 Enoxaparin 193 Warfarin	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	10 (0.4%)	3 (0.3%) 1 (0.5%)
Hovik ⁽²⁶⁾	1084	5010 Dalteparin	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	15 (1.4%)	43 (0.9%)
Anderson ⁽²⁷⁾	1707	1717 Rivaroxaban	8 (0.47%)	22 (1.28%)	5 (0.29%)	17 (0.99%)	ΔΑ	ΔΑ
Zou ⁽²⁸⁾	110	102 Rivaroxaban 112 Enoxaparin	0	ΔΑ	0	ΔΑ	2 (1.82%)	5 (4.9%) 3 (2.67%)
Jiang ⁽²⁹⁾	60	60 Rivaroxaban	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	1 (1.66%)	2 (3.33%)

Πίνακας 5. Παρουσιάζονται τα δευτερογενή καταληκτικά συμπεράσματα των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (ΔΑ: Δεν αναφέρονται)

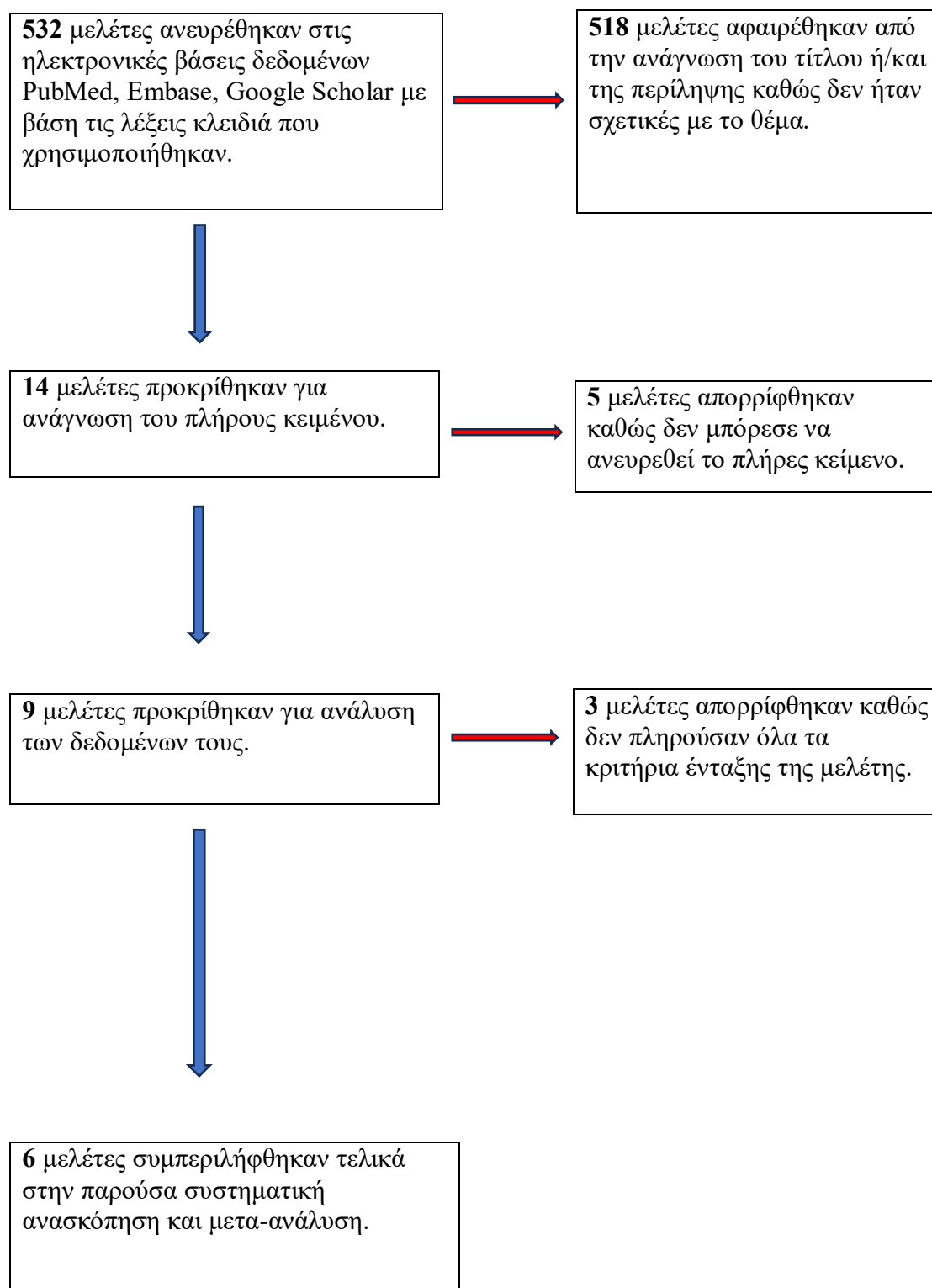
2.5 Ορισμοί

Η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης και των υπόλοιπων αντιπηκτικών παραγόντων που συμπεριλαμβάνονται στη συστηματική ανασκόπηση καθορίζεται με βάση την εμφάνιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και ειδικότερα της εν τω βάθι φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. Ως εν τω βάθι φλεβοθρόμβωση ορίζεται αυτή που διαγιγνώσκεται με φλεβογραφία ή έγχρωμο υπέρηχο Doppler ενώ ως πνευμονική εμβολή ορίζεται αυτή που διαγιγνώσκεται με αξονική τομογραφία πνευμονικών αγγείων ή σπινθηρογράφημα αερισμού αιμάτωσης. Όσον αφορά την αξιολόγηση της ασφάλειας των αντιθρομβωτικών παραγόντων καθορίζεται με βάση την εμφάνιση μείζονας

αιμορραγίας, επιπλοκών από το χειρουργικό τραύμα και τη θνητότητα η οποία στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση είναι θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία κατά τη διάρκεια του follow up. Η μείζονα αιμορραγία ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια της International Association of Thrombosis and Hemostasis Scientific Committee⁽³⁰⁾ ως αιμορραγία που προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά 20g/l, υπάρχει ανάγκη μετάγγισης με περισσότερες από 2 μονάδες αίματος ή ως αιμορραγία που συμβαίνει σε ζωτικής σημασίας όργανο ή κλειστή κοιλότητα (ενδοκράνια, ενδονωτιαία ή ενδοφθάλμια αιμορραγία). Ως επιπλοκή από το χειρουργικό τραύμα ορίζεται η εμφάνιση επιφανειακής ή εν τω βάθος λοίμωξης του τραύματος καθώς και η εμφάνιση αιματώματος, ερυθήματος και η συνεχιζόμενη παροχέτευση του χειρουργικού τραύματος με υγρά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Επιλογή μελετών



Προκειμένου να γίνει η επιλογή των μελετών που θα συμπεριληφθούν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ο συγγραφέας αυτής πραγματοποίησε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Embase, Google Scholar με βάση τις λέξεις κλειδιά που αναφέρθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο. Από την αναζήτηση αυτή προέκυψαν αρχικά 532 μελέτες. Μετά την ανάγνωση του τίτλου ή/και της περίληψης 518 από αυτές απορρίφθηκαν καθώς δεν ήταν σχετικές με το θέμα της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης. Με τον τρόπο αυτό 14 μελέτες προκρίθηκαν για ανάγνωση του πλήρους κειμένου τους, ωστόσο σε 5 από αυτές δεν κατέστη δυνατό να ανευρεθεί το πλήρες κείμενο επομένως και αυτές αφαιρέθηκαν από την τελική επιλογή. Από τις εναπομείναντες 9 μελέτες οι 3 από αυτές απορρίφθηκαν καθώς δεν πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης της συστηματικής ανασκόπησης. Πιο συγκεκριμένα η μελέτη Matzko et al⁽³¹⁾ που δημοσιεύθηκε το 2021 μελέτησε αναδρομικά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος και παρόλο που στα αποτελέσματα της συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης ως θρομβοπροφύλαξη σε σχέση με άλλους παράγοντες δεν ανέφερε ποιοι ήταν οι άλλοι παράγοντες σε κάθε ομάδα ασθενών ενώ πολλοί από τους ασθενείς ελάμβαναν περισσότερους από έναν αντιθρομβωτικούς παράγοντες μετεγχειρητικά. Επίσης η μελέτη δεν συμπεριέλαβε δευτερογενή αποτελέσματα όπως αιμορραγίες και επιπλοκές από το χειρουργικό τραύμα. Η μελέτη Ghosh et al⁽³²⁾ που δημοσιεύθηκε το 2019 περιλαμβάνει ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητικά ασπιρίνη μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος και παρόλο που ένα μέρος των ασθενών έλαβε LMWH μετεγχειρητικά οι ασθενείς αυτοί έχουν αποκλειστεί από τη στατιστική ανάλυση και η σύγκριση των αποτελεσμάτων της ομάδας των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη γίνεται με τα αποτελέσματα των ασθενών που περιλαμβάνονται σε μια παλαιότερη μετα-ανάλυση του Brown⁽³³⁾. Η μελέτη Baumgartner et al⁽³⁴⁾ που δημοσιεύθηκε το 2019 μελέτησε και αυτή αναδρομικά τα αποτελέσματα της θρομβοπροφύλαξης που έλαβαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος συμπεριλαμβάνοντας μια ομάδα ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη, αλλά μια μεγάλη ομάδα ασθενών έλαβε μετά το χειρουργείο συνδυασμό ασπιρίνης και αντιπηκτικού για θρομβοπροφύλαξη επομένως και αυτή η μελέτη απορρίφθηκε από την τελική επιλογή. Έτσι λοιπόν 6 συνολικά μελέτες προκρίθηκαν για ανάλυση των δεδομένων τους και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Σε αυτές περιλαμβάνονται συνολικά 23.478 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολικές αρθροπλαστικές ισχίου ή γόνατος.

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το πρόγραμμα MedCalc και για να χαρακτηριστεί ένα αποτέλεσμα της ανάλυσης ως στατιστικά σημαντικό θα πρέπει $P < 0,05$.

Οι 193 ασθενείς της μελέτης Borton⁽²⁵⁾ που έλαβαν Warfarin εξαιρέθηκαν από τη στατιστική ανάλυση καθώς σε καμία άλλη μελέτη από αυτές που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση δεν υπήρχαν ασθενείς που έλαβαν Warfarin οπότε το πολύ μικρό δείγμα θα αλλοίωνε την αξία του στατιστικού αποτελέσματος που θα προέκυπτε.

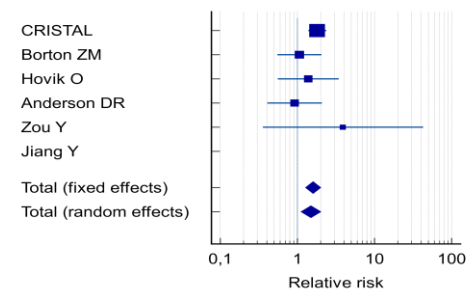
Στη στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε με το Student's t-test για ανεξάρτητα δείγματα δεν διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη ως θρομβοπροφύλαξη και των ασθενών που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban ($t = -0.579$, 95% CI -5.41 έως 3.17, $P = 0.575$). Επίσης δεν διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το φύλλο των ασθενών μετά τη διενέργεια του Mann-Whitney test ($P = 0,6$).

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

Σε συνολικά 11.196 ασθενείς της μελέτης που έλαβαν ασπιρίνη ως θρομβοπροφύλαξη 237 εμφάνισαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, ποσοστό 2,1%, ενώ αντίστοιχα από τους συνολικά 11.837 ασθενείς που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban 114 εμφάνισαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, ποσοστό 0,96%. Στη δεύτερη ομάδα ασθενών 1.879/11.837 έλαβαν Rivaroxaban και 9.958/11.837 έλαβαν LMWH με ποσοστά φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου 0,63% και 1% αντίστοιχα. (Πίνακας 6. VTE: φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, Relative Risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα μελέτης	VTE υπό ασπιρίνη	VTE υπό άλλο παράγοντα	Relative risk	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
CRISTAL	187/5675	69/3787	1,809	1,376 to 2,376		72,20	59,10
Borton	31/2560	12/1049	1,059	0,546 to 2,053		12,26	17,37
Hovik	6/1084	20/5010	1,387	0,558 to 3,444		6,50	9,90
Anderson	11/1707	12/1717	0,922	0,408 to 2,084		8,09	12,08

Zou	2/110	1/214	3,891	0,357 to 42,441		0,94	1,55
Jiang	0/60	0/60	-				
Total (fixed effects)	237/11196	114/11837	1,600	1,270 to 2,014	<0,001	100,00	100,00
Total (random effects)	237/11196	114/11837	1,497	1,110 to 2,020	0,008	100,00	100,00

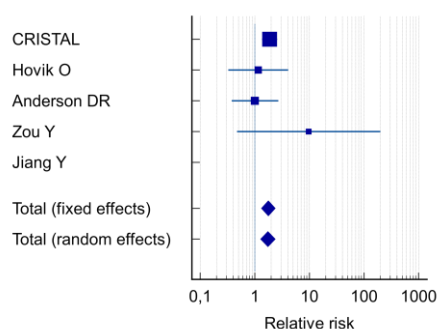


Όπως διαπιστώνεται με βάση τον πίνακα υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη ως θρομβοπροφύλαξη και των ασθενών που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban όσον αφορά την εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος (RR 1.6 95% CI 1,270-2,014, P- value < 0,001).

Εν τω βάθη φλεβική θρόμβωση

5 από τις 6 μελέτες που αναλύθηκαν παρέχουν ξεχωριστά δεδομένα για την επίπτωση της εν τω βάθη φλεβοθρόμβωσης στους ασθενείς τους. Συνολικά 8.636 ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη ως θρομβοπροφύλαξη από τους οποίους 153 εμφάνισαν DVT, ποσοστό 1,77% ενώ από τους συνολικά 10.788 ασθενείς που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban 70 εμφάνισαν DVT, ποσοστό 0,64%. (Πίνακας 7. DVT: εν τω βάθη φλεβική θρόμβωση, Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα μελέτης	DVT υπό ασπιρίνη	DVT υπό άλλο παράγοντα	Relative risk	95% CI	z	P	Weight (%)	
							Fixed	Random
CRISTAL	140/5675	50/3787	1,868	1,356 to 2,574			84,55	83,10
Hovik	3/1084	12/5010	1,155	0,327 to 4,088			5,43	5,96
Anderson	8/1707	8/1717	1,006	0,378 to 2,674			9,07	9,90
Zou	2/110	0/214	9,685	0,469 to 199,999			0,95	1,04
Jiang	0/60	0/60	-					
Total (fixed effects)	153/8636	70/10788	1,768	1,320 to 2,368	3,825	<0,001	100,00	100,00
Total (random effects)	153/8636	70/10788	1,737	1,275 to 2,368	3,496	<0,001	100,00	100,00

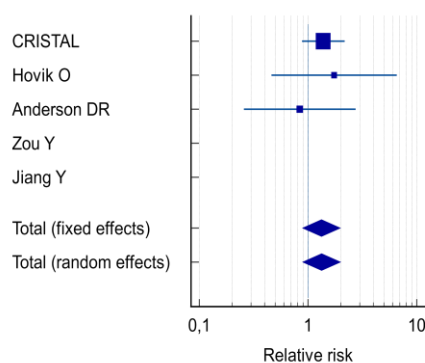


Όπως προκύπτει από τον παραπάνω πίνακα υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση της εν τω βάθι φλεβικής θρόμβωσης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη και αυτών που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban ως θρομβοπροφύλαξη μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος (RR 1.786, 95% CI 1,320-2,368, P-value < 0,001).

Πνευμονική εμβολή

5 από τις 6 μελέτες που αναλύθηκαν παρέχουν δεδομένα για την επίπτωση της πνευμονικής εμβολής στους ασθενείς τους μετά τη διενέργεια ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος. Συνολικά 8.636 ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη ως θρομβοπροφύλαξη από τους οποίους 66 εμφάνισαν PE, ποσοστό 0,76% ενώ από τους συνολικά 10.788 ασθενείς που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban 42 εμφάνισαν PE, ποσοστό 0,38%. (Πίνακας 8. PE: πνευμονική εμβολή, Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα μελέτης	PE υπό ασπιρίνη	PE υπό άλλο παράγοντα	Relative risk	95% CI	z	P	Weight (%)	
							Fixed	Random
CRISTAL	58/5675	28/3787	1,382	0,882 to 2,166			79,46	79,46
Hovik	3/1084	8/5010	1,733	0,461 to 6,522			9,13	9,13
Anderson	5/1707	6/1717	0,838	0,256 to 2,741			11,42	11,42
Zou	0/110	0/214	-					
Jiang	0/60	0/60	-					
Total (fixed effects)	66/8636	42/10788	1,329	0,891 to 1,982	1,396	0,163	100,00	100,00
Total (random effects)	66/8636	42/10788	1,333	0,893 to 1,989	1,406	0,160	100,00	100,00



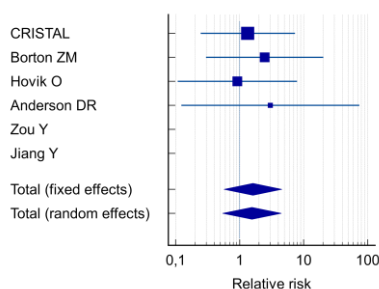
Όπως προκύπτει από τον παραπάνω πίνακα δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση της πνευμονικής εμβολής μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη ως θρομβοπροφύλαξη και των ασθενών που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban (RR 1.329, 95% CI 0,891-1,982, P-value = 0,163).

Θνητότητα

Όλες οι μελέτες που αναλύθηκαν παρέχουν δεδομένα για τη συνολική θνητότητα των ασθενών είτε αυτή ήταν αποτέλεσμα της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (θανατηφόρος πνευμονική εμβολή) είτε προήλθε από ανεξάρτητο παράγοντα. Συνολικά 12 από τους 11.196 ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη ως θρομβοπροφύλαξη κατέληξαν κατά τη διάρκεια του follow up, ποσοστό 0,1% ενώ 8 από τους υπόλοιπους 11.837 ασθενείς της μελέτης που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban κατέληξαν σε θάνατο κατά τη διάρκεια του follow up, ποσοστό 0,06%. (Πίνακας 9.

Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα μελέτης	Θνητότητα υπό ασπιρίνη	Θνητότητα υπό άλλο παράγοντα	Relative risk	95% CI	z	P	Weight (%)	
							Fixed	Random
CRISTAL	4/5675	2/3787	1,335	0,245 to 7,283			39,22	39,22
Borton	6/2560	1/1049	2,459	0,296 to 20,397			25,23	25,23
Hovik	1/1084	5/5010	0,924	0,108 to 7,904			24,52	24,52
Anderson	1/1707	0/1717	3,018	0,123 to 74,026			11,03	11,03
Zou	0/110	0/214	-					
Jiang	0/60	0/60	-					
Total (fixed effects)	12/11196	8/11837	1,614	0,568 to 4,587	0,898	0,369	100,00	100,00
Total (random effects)	12/11196	8/11837	1,557	0,538 to 4,506	0,816	0,414	100,00	100,00

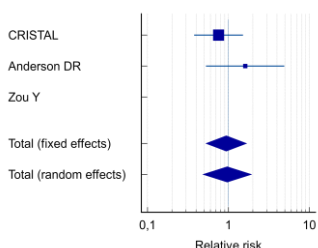


Όπως προκύπτει από τον παραπάνω πίνακα δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των ασθενών είτε αυτοί έλαβαν ασπιρίνη είτε έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban ως θρομβοπροφύλαξη μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου (RR 1,64, 95% CI 0,568-4,587, P-value = 0,369).

Μείζονες αιμορραγίες

3 από τις 6 μελέτες της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης παρέχουν δεδομένα για τις μείζονες αιμορραγίες που συνέβησαν κατά τη διάρκεια του follow up. Συνολικά 25 από τους 7.492 ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη ως θρομβοπροφύλαξη και 20 από τους 5.718 που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban εμφάνισαν μείζονα αιμορραγία με ποσοστό 0,33% και 0,34% αντίστοιχα. (Πίνακας 10. Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα μελέτης	Μείζονες αιμορραγίες υπό ασπιρίνη	Μείζονες αιμορραγίες υπό άλλο παράγοντα	Relative risk	95% CI	z	P	Weight (%)	
							Fixed	Random
CRISTAL	17/5675	15/3787	0,756	0,378 to 1,513			72,14	67,42
Anderson	8/1707	5/1717	1,609	0,528 to 4,910			27,86	32,58
Zou	0/110	0/214	-					
Total (fixed effects)	25/7492	20/5718	0,941	0,527 to 1,682	-0,204	0,838	100,00	100,00
Total (random effects)	25/7492	20/5718	0,967	0,483 to 1,936	-0,0940	0,925	100,00	100,00



Όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα δεν ανιχνεύεται στατιστικά σημαντική διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη και των ασθενών που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban ως θρομβοπροφύλαξη μετά από

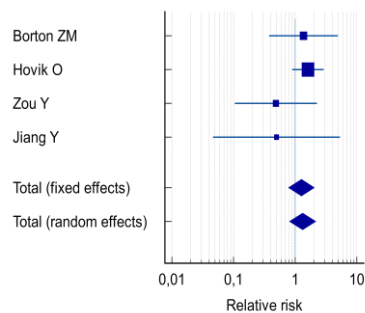
ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος (RR 0,941, 95% CI 0,527 – 1,682, P-value = 0,838)

Επιπλοκές χειρουργικού τραύματος

4 από τις 6 μελέτες που αναλύθηκαν παρέχουν δεδομένα για τις επιπλοκές που προέκυψαν από το χειρουργικό τραύμα κατά τη διάρκεια του follow up. Από τους συνολικά 3.814 ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη 28 εμφάνισαν επιπλοκές από το χειρουργικό τραύμα, ποσοστό 0,73%, ενώ αντίστοιχα από τους 6.333 ασθενείς που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban 56 εμφάνισαν επιπλοκές, ποσοστό 0,88%. (Πίνακας

11. Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)

Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα μελέτης	Επιπλοκές τραύματος ασπιρίνη	Επιπλοκές τραύματος άλλου παράγοντα	Relative risk	95% CI	z	P	Weight (%)	
							Fixed	Random
Borton	10/2560	3/1049	1,366	0,377 to 4,953			14,56	14,56
Hovik	15/1084	43/5010	1,612	0,899 to 2,891			70,85	70,85
Zou	2/110	8/214	0,486	0,105 to 2,251			10,29	10,29
Jiang	1/60	2/60	0,500	0,0466 to 5,368			4,29	4,29
Total (fixed effects)	28/3814	56/6333	1,264	0,780 to 2,049	0,952	0,341	100,00	100,00
Total (random effects)	28/3814	56/6333	1,323	0,809 to 2,163	1,116	0,264	100,00	100,00



Όπως προκύπτει από τον παραπάνω πίνακα δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις επιπλοκές του χειρουργικού τραύματος μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη και των ασθενών που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban ως θρομβοπροφύλαξη μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος (95% CI 0,780 – 2,049, P-value = 0,952)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Συζήτηση

Η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έχει ως στόχο να διερευνήσει τον ρόλο της ασπιρίνης στη σύγχρονη πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου μετά από ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος μέσα από τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σε σχέση με τους υπόλοιπους παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα όπως οι LMWH και το Rivaroxaban. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση τόσο της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου όσο και της εν τω βάθι φλεβοθρόμβωσης ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητικά ασπιρίνη και τους ασθενείς που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban. Οι ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη εμφάνισαν VTE σε ποσοστό 2,1% ενώ οι ασθενείς που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban σε ποσοστό 0,96%. Ωστόσο παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση της πνευμονικής εμβολής παρότι είχαμε περισσότερα συμβάντα στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη. Όσον αφορά τα δευτερογενή καταληκτικά αποτελέσματα δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό θανάτων από οποιαδήποτε αιτία ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών αλλά ούτε και στις μείζονες αιμορραγίες ή τις επιπλοκές από το χειρουργικό τραύμα παρότι ήταν περισσότερες ποσοστιαία στους ασθενείς που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban (0,88%) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη (0,73%).

Τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν παραπάνω σχετικά με την φλεβική θρομβοεμβολική νόσο έρχονται σε αντίθεση με προγενέστερες μεγάλες μετα-αναλύσεις της βιβλιογραφίας. Η μελέτη Matharu et al⁽²¹⁾ που δημοσιεύθηκε στο Jama το 2020 και περιλαμβάνει 6.060 ασθενείς από 13 τυχαιοποιημένες μελέτες αναφέρει πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μετά από ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος μεταξύ της ασπιρίνης και των υπόλοιπων παραγόντων που χρησιμοποιούνται σήμερα συμπεριλαμβανομένου των LMWH και του Rivaroxaban. Η μελέτη αυτή βέβαια παρότι εμπεριέχει ορισμένες από τις μελέτες της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης (Anderson et al⁽²⁷⁾, Zou et al⁽²⁸⁾, Jiang et al⁽²⁹⁾) δεν περιλαμβάνει την

μεγάλη, υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένη μελέτη CRISTAL⁽²⁴⁾ (9711 ασθενείς) που συμπεριλαμβάνεται στην παρούσα μετα-ανάλυση και καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η εμφάνιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μετά από ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος είναι σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη (3,45%) ως θρομβοπροφύλαξη σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν Enoxaparin (1,82%). Άλλες μεγάλες μετα-αναλύσεις όπως η Singjie et al⁽²³⁾ του 2022 που περιλαμβάνει 8 καλής ποιότητας μελέτες με συνολικά 6.220 ασθενείς και η μελέτη Haykal et al⁽²²⁾ του 2019 με 13 τυχαιοποιημένες μελέτες και συνολικά 20.115 ασθενείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση της θρομβοεμβολικής νόσου μεταξύ της ασπιρίνης και των υπόλοιπων αντιπηκτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται σήμερα συμφωνώντας με τη μελέτη Matharu et al⁽²¹⁾. Βέβαια ούτε αυτές οι μετα-αναλύσεις εμπεριέχουν τη μελέτη CRISTAL⁽²⁴⁾.

Όσον αφορά τα δευτερογενή καταληκτικά αποτελέσματα, τη θνητότητα, τις μείζονες αιμορραγίες και τις επιπλοκές του χειρουργικού τραύματος, οι ίδιες μετα-αναλύσεις Matharu et al⁽²¹⁾, Singjie et al⁽²³⁾, Haykal et al⁽²²⁾ αναφέρουν πως δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ασπιρίνης και των υπόλοιπων παραγόντων όταν χορηγούνται ως θρομβοπροφύλαξη. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ταυτόσημα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Η μελέτη Yhim et al⁽³⁵⁾ που πραγματοποιήθηκε στον κορεατικό πληθυσμό και περιλαμβάνει 306.912 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος αναφέρει πως οι ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητικά LMWH ή DOACs, συμπεριλαμβανομένου και του Rivaroxaban, είχαν περισσότερες πιθανότητες να χρειαστούν μετάγγιση μετά το χειρουργείο σε αντίθεση με την ασπιρίνη η οποία εμφάνιζε τις ίδιες πιθανότητες μετάγγισης με το placebo φάρμακο καθιστώντας την τον λιγότερο αιμορραγικό παράγοντα. Το ασφαλέστερο σε σχέση με τους υπόλοιπους παράγοντες προφίλ της ασπιρίνης υποστηρίζουν αρκετές μελέτες της βιβλιογραφίας οι οποίες δείχνουν ότι είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει επιπλοκές από το χειρουργικό τραύμα όπως αιμάτωμα, συνεχιζόμενη παροχέτευση υγρών ή επιφανειακές και εν τω βάθος λοιμώξεις^(10,46,47,48,49). Η μελέτη Anil et al⁽³⁶⁾ μελέτησε αναδρομικά 11.547 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ασπιρίνη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που μειώνει τον κίνδυνο περιπροθετικής λοίμωξης σε σχέση με τους υπόλοιπους παράγοντες που

χρησιμοποιούνται ως θρομβοπροφύλαξη. Στη δική μας συστηματική ανασκόπηση δεν μελετήθηκαν περιπροθετικές λοιμώξεις αλλά παρόλο που οι επιπλοκές από το χειρουργικό τραύμα ήταν περισσότερες στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν LMWH ή Rivaroxaban αυτή η διαφορά δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική.

Μεγάλη σημασία φαίνεται να έχει και η δόση της ασπιρίνης όταν αυτή χρησιμοποιείται ως θρομβοπροφύλαξη. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία σχετικά με το καλύτερο δοσολογικό σχήμα για την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μετά από ολικές αρθροπλαστικές λόγω έλλειψης κατάλληλων μελετών. Ωστόσο υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν δείξει ότι οι υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης (πάνω από 160 mg την ημέρα) σχετίζονται με περισσότερες αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σε σχέση με τις χαμηλότερες δόσεις^(37,38,39,40,41), καθώς φαίνεται ότι η επίδραση της στον οργανισμό είναι δοσοεξαρτώμενη. Επίσης αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι οι χαμηλότερες δόσεις (από 75 mg έως 162 mg την ημέρα ανάλογα με τη μελέτη) είναι εξίσου αποτελεσματικές στην πρόληψη την φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου με τις υψηλότερες δόσεις^(42,43,44), όπως η μελέτη Azboy et al⁽⁴⁵⁾ που δημοσιεύθηκε το 2020 και συνέκρινε 9 μελέτες στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν <162 mg ασπιρίνη την ημέρα με 37 μελέτες στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν >162 mg ημερησίως και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην συμπτωματική πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και θνητότητα 90 μέρες μετά το χειρουργείο για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. Επομένως φαίνεται ότι οι υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης όχι μόνο δεν μειώνουν την επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αλλά αυξάνουν και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, γι' αυτό το λόγο η παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριέλαβε μελέτες στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν μέχρι 150 mg ασπιρίνης ημερησίως ως θρομβοπροφύλαξη μετά το χειρουργείο.

Στο προσεχές μέλλον πρόκειται να ολοκληρωθούν 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που διερευνούν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ασπιρίνης ως θρομβοπροφύλαξη μετά από ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος. Πρόκειται για τη μελέτη EPCAT III η οποία αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2024 και είναι μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με 5.400 ασθενείς από 15 κέντρα του Καναδά στην οποία συγκρίνεται η χρήση της ασπιρίνης 81 mg ημερησίως με τη χρήση rivaroxaban 10 mg της πρώτες 5 μέρες μετά το χειρουργείο ακολουθούμενο από

ασπιρίνη 81 mg για 9 μέρες αν πρόκειται για ολική αρθροπλαστική γόνατος ή 30 μέρες αν πρόκειται για ολική αρθροπλαστική ισχίου. Επίσης η μελέτη PEPPER που περιλαμβάνει 25.000 ασθενείς από 25 κέντρα των Ηνωμένων Πολιτειών συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ασπιρίνης ως θρομβοπροφύλαξη μετά από ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος με τους περισσότερους χρησιμοποιούμενους αντιπηκτικούς παράγοντες στις Ηνωμένες πολιτείες. Η πρώτη ομάδα ασθενών της μελέτης αυτής έλαβε ασπιρίνη 160 mg την ημέρα του χειρουργείου και στη συνέχεια 81 mg δυο φορές ημερησίως ενώ στη δεύτερη και τρίτη ομάδα οι ασθενείς έλαβαν rivaroxaban 10 mg και warfarin (με στόχο INR 2.0) αντίστοιχα. Η μελέτη αυτή πρόκειται να ολοκληρωθεί το 2026 και μαζί με τις μελέτες EPCAT III και CRISTAL αναμένεται να παρέχουν υψηλής ποιότητας δεδομένα για το ρόλο της ασπιρίνης στις ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος καθώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία αρκετές υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες μελέτες πάνω στο θέμα.

Πλεονεκτήματα και περιορισμοί

Στα πλεονεκτήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης συμπεριλαμβάνεται η διεξοδική έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 3 μεγάλες βάσεις δεδομένων προκειμένου να επιλεγούν οι μελέτες που θα συμπεριληφθούν, ενώ 4 από τις 6 μελέτες που αναλύθηκαν είναι τυχαιοποιημένες και ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών της συστηματικής ανασκόπησης προέρχεται από αυτές. Επίσης συμπεριλαμβάνονται οι 2 μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες της τελευταίας δεκαετίας, η μελέτη Anderson⁽²⁷⁾ και η πιο πρόσφατη μελέτη CRISTAL⁽²⁴⁾ η οποία μάλιστα δεν συμπεριλαμβάνεται στις περισσότερες μετα-αναλύσεις που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα. Ένα ακόμα πλεονέκτημα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης αποτελεί το γεγονός ότι σε όλες τις μελέτες το follow up είναι ακριβώς το ίδιο, 90 μέρες. Βέβαια υπάρχουν και αρκετοί περιορισμοί όπως το γεγονός ότι 2 από τις 6 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν δεν είναι τυχαιοποιημένες και έτσι αυξάνεται η πιθανότητα σφάλματος στα αποτελέσματα. Επίσης η δοσολογία της ασπιρίνης και το πρωτόκολλο χορήγησης μετεγχειρητικά διαφέρει μεταξύ των μελετών (σε κάποιες χορηγήθηκε LMWH ή Rivaroxaban τις πρώτες μέρες μετά το χειρουργείο πριν ξεκινήσει η χορήγηση της ασπιρίνης) παρόλο που σε όλες τις μελέτες η ημερήσια δόση δεν ξεπερνά τα 150 mg κάτι που εμπίπτει στην κατηγορία της χαμηλής δόσης. Τα ευρεία όρια εμπιστοσύνης (CIs) στις στατιστικές κατηγορίες

της θνητότητας και των επιπλοκών του χειρουργικού τραύματος μειώνουν την ακρίβεια και την αξιοπιστία του στατιστικού αποτελέσματος, ενώ οι μελέτες Zou⁽²⁸⁾ και Jiang⁽²⁹⁾ λόγω του μικρού αριθμού ασθενών αναφέρουν ελάχιστα ανεπιθύμητα αποτελέσματα οδηγώντας επίσης σε ευρεία όρια εμπιστοσύνης (CIs) γύρω από το σχετικό κίνδυνο (RR) μειώνοντας περαιτέρω την αξιοπιστία του αποτελέσματος. Τέλος μόνο 4/6 και 3/6 μελέτες παρέχουν στοιχεία για τις επιπλοκές του χειρουργικού τραύματος και τις μείζονες αιμορραγίες αντίστοιχα με συνέπεια να μειώνεται η δύναμη του στατιστικού αποτελέσματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Συμπεράσματα

Μέσα από την ανάλυση των 6 μελετών που επιλέχθηκαν για τη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι LMWHs και το Rivaroxaban είναι αποτελεσματικότερα φάρμακα από την ασπιρίνη όσον αφορά την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. Ωστόσο ενώ υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση συνολικά της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αλλά και επιμέρους της εν τω βάθι φλεβοθρόμβωσης δεν ισχύει το ίδιο για την πνευμονική εμβολή και τη θνητότητα των ασθενών όπου φαίνεται πως η ασπιρίνη είναι εξίσου αποτελεσματική με τις LMWHs και το Rivaroxaban. Επομένως η ασπιρίνη προλαμβάνει εξίσου αποτελεσματικά της βαριές και πιθανόν απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς θρομβώσεις. Επίσης δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες και τις επιπλοκές του χειρουργικού τραύματος μεταξύ της ασπιρίνης και των υπόλοιπων παραγόντων. Σκεπτόμενοι λοιπόν στο πλαίσιο της αποδοτικότητας για τα συστήματα υγείας (κόστος σε σύγκριση με τις LMWHs ή το Rivaroxaban σε σύγκριση με το όφελος) η ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις (150 mg και κάτω) είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική εναλλακτική για την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. Ωστόσο χρειάζονται περισσότερες υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και

ασφάλεια της ασπιρίνης σε σχέση με τους υπόλοιπους παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα ώστε να μπορέσουν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, ενώ επίσης απαραίτητη είναι και η διενέργεια περισσότερων μελετών ώστε να καθοριστεί το βέλτιστο πρωτόκολλο χορήγησης της ασπιρίνης όταν χρησιμοποιείται ως θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολικές αρthroπλαστικές ισχίου ή γόνατος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet*. 2007 Oct 27;370(9597):1508-19. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60457-7. PMID: 17964352.
2. Sloan M, Premkumar A, Sheth NP. Projected Volume of Primary Total Joint Arthroplasty in the U.S., 2014 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Sep 5;100(17):1455-1460. doi: 10.2106/JBJS.17.01617. PMID: 30180053.
3. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008 Oct;143(2):180-90. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x. Epub 2008 Sep 6. PMID: 18783400.
4. Lieberman JR, Geerts WH. Prevention of thromboembolism after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1239- 1250.
5. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuze NS. Have venous thromboembolism rates decreased in total hip and knee arthroplasty? *Journal of Arthroplasty* 2020;35:259–264.
6. Ruppert A, Steinle T, Lees M. Economic burden of venous thromboembolism: a systematic review. *J Med Econ*. 2011;14(1):65-74. doi: 10.3111/13696998.2010.546465. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21222564.
7. American Academy of Orthopaedic Surgeons Preventing Venous Thromboembolic Disease in Patients Undergoing Elective Hip and Knee Arthroplasty. Evidence-Based Guidelines and Evidence Report.
8. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J*. 2017 Nov;99-B(11):1420-1430. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0337.R2. PMID: 29092979; PMCID: PMC5742873.
9. Lotke PA, Lonner JH. The benefit of aspirin chemoprophylaxis for thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Nov;452:175-80. doi: 10.1097/01.blo.0000238822.78895.95. PMID: 16957642.

10. Brown GA. Venous thromboembolism prophylaxis after major orthopaedic surgery: a pooled analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty*. 2009 Sep;24(6 Suppl):77-83. doi: 10.1016/j.arth.2009.06.002. Epub 2009 Jul 22. PMID: 19628366.
11. Markel DC, York S, Liston MJ Jr, Flynn JC, Barnes CL, Davis CM 3rd; AAHKS Research Committee. Venous thromboembolism: management by American Association of Hip and Knee Surgeons. *J Arthroplasty*. 2010 Jan;25(1):3-9.e1-2. doi: 10.1016/j.arth.2009.07.021. Epub 2009 Oct 17. PMID: 19837560.
12. Sibia US, Mandelblatt AE, Callanan MA, MacDonald JH, King PJ. Incidence, Risk Factors, and Costs for Hospital Returns After Total Joint Arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2017 Feb;32(2):381-385. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.003. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27597429.
13. Patrono C, Rocca B. Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost*. 2009 Jul;7 Suppl 1:258-61. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03391.x. PMID: 19630812.
14. CRAVEN LL. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg*. 1950 Feb;4(2):95. PMID: 15403207.
15. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975 Aug;72(8):3073-6. doi: 10.1073/pnas.72.8.3073. PMID: 810797; PMCID: PMC432922.
16. Undas A, Brummel-Ziedins K, Mann KG. Why does aspirin decrease the risk of venous thromboembolism? On old and novel antithrombotic effects of acetyl salicylic acid. *J Thromb Haemost*. 2014 Nov;12(11):1776-87. doi: 10.1111/jth.12728. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25213262.
17. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S. doi: 10.1378/chest.11-2404. PMID: 22315265; PMCID: PMC3278063.
18. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Aug 13. PMID: 32924386.
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Prevention and Management of Venous Thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010.
20. Santana DC, Emara AK, Orr MN, Klika AK, Higuera CA, Krebs VE, Molloy RM, Piuze NS. An Update on Venous Thromboembolism Rates and Prophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty in 2020. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 19;56(9):416. doi: 10.3390/medicina56090416. PMID: 32824931; PMCID: PMC7558636.
21. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of

- Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 1;180(3):376-384. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.6108. PMID: 32011647; PMCID: PMC7042877.
22. Haykal T, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi M, Miran MS, Chahine A, Katato K, Bachuwa G. Aspirin for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop.* 2019 Mar 26;16(4):312-319. doi: 10.1016/j.jor.2019.02.032. Erratum in: *J Orthop.* 2019 Jul 11;16(4):R1. PMID: 30976146; PMCID: PMC6441713.
23. Singjie LC, Halomoan R, Saleh I, Sumargono E, Kholinne E. Clinical effectiveness and safety of aspirin and other anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *EFORT Open Rev.* 2022 Dec 21;7(12):792-799. doi: 10.1530/EOR-22-0053. PMID: 36541528; PMCID: PMC9880907.
24. CRISTAL Study Group; Sidhu VS, Kelly TL, Pratt N, Graves SE, Buchbinder R, Adie S, Cashman K, Ackerman I, Bastiras D, Brighton R, Burns AWR, Chong BH, Clavisi O, Cripps M, Dekkers M, de Steiger R, Dixon M, Ellis A, Griffith EC, Hale D, Hansen A, Harris A, Hau R, Horsley M, James D, Khorshid O, Kuo L, Lewis P, Lieu D, Lorimer M, MacDessi S, McCombe P, McDougall C, Mulford J, Naylor JM, Page RS, Radovanovic J, Solomon M, Sorial R, Summersell P, Tran P, Walter WL, Webb S, Wilson C, Wysocki D, Harris IA. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA.* 2022 Aug 23;328(8):719-727. doi: 10.1001/jama.2022.13416. PMID: 35997730; PMCID: PMC9399863.
25. Borton ZM, Bhangoo NS, Quah CS, Stephen AB, Howard PW. Aspirin monotherapy is a suitable standard thromboprophylactic agent following total hip arthroplasty. *Hip Int.* 2022 May;32(3):286-290. doi: 10.1177/1120700021990544. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33601921.
26. Hovik O, Amlie EJ, Jenssen KK. No Increased Risk of Venous Thromboembolism in High-Risk Patients Continuing Their Dose of 75 mg Aspirin Compared to Healthier Patients Given Low-Molecular-Weight Heparin. *J Arthroplasty.* 2021 Oct;36(10):3589-3592. doi: 10.1016/j.arth.2021.06.001. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34176693.
27. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, Pelet S, Fisher W, Belzile E, Dolan S, Crowther M, Bohm E, MacDonald SJ, Gofton W, Kim P, Zukor D, Pleasance S, Andreou P, Doucette S, Theriault C, Abianui A, Carrier M, Kovacs MJ, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Vendittoli PA. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):699-707. doi: 10.1056/NEJMoa1712746. PMID: 29466159.
- 28 Zou Y, Tian S, Wang Y, Sun K. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014 Oct;25(7):660-4. doi: 10.1097/MBC.000000000000121. PMID: 24695091.

29. Jiang Y, Du H, Liu J, Zhou Y. Aspirin combined with mechanical measures to prevent venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(12):2201-5. PMID: 24931228.
30. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010 Jan;8(1):202-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19878532.
31. Matzko C, Berliner ZP, Husk G, Mina B, Nisonson B, Hepinstall MS. Equivalent VTE rates after total joint arthroplasty using thromboprophylaxis with aspirin versus potent anticoagulants: retrospective analysis of 4562 cases across a diverse healthcare system. *Arthroplasty*. 2021 Dec 3;3(1):45. doi: 10.1186/s42836-021-00101-8. PMID: 35236505; PMCID: PMC8796388.
32. Ghosh A, Best AJ, Rudge SJ, Chatterji U. Clinical Effectiveness of Aspirin as Multimodal Thromboprophylaxis in Primary Total Hip and Knee Arthroplasty: A Review of 6078 Cases. *J Arthroplasty*. 2019 Jul;34(7):1359-1363. doi: 10.1016/j.arth.2019.03.021. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30982759
33. Brown GA. Venous thromboembolism prophylaxis after major orthopaedic surgery: a pooled analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty*. 2009 Sep;24(6 Suppl):77-83. doi: 10.1016/j.arth.2009.06.002. Epub 2009 Jul 22. PMID: 19628366.
34. Baumgartner C, Maselli J, Auerbach AD, Fang MC. Aspirin Compared with Anticoagulation to Prevent Venous Thromboembolism After Knee or Hip Arthroplasty: a Large Retrospective Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2019 Oct;34(10):2038-2046. doi: 10.1007/s11606-019-05122-3. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31236894; PMCID: PMC6816584.
35. Yhim H.Y., Lee J., Lee J.Y., Lee J.O., Bang S.M. Pharmacological thromboprophylaxis and its impact on venous thromboembolism following total knee and hip arthroplasty in Korea: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2017;12(05) e0178214.
36. Anil U, Kirschner N, Teo GM, Lygrisse KA, Sicat CS, Schwarzkopf R, Aggarwal VK, Long WJ. Aspirin Thromboprophylaxis Following Primary Total Knee Arthroplasty Is Associated With a Lower Rate of Early Prosthetic Joint Infection Compared With Other Agents. *J Arthroplasty*. 2023 Jun;38(6S):S345-S349. doi: 10.1016/j.arth.2023.02.041. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36828050.
37. Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, Ponce J, Perez-Aisa Á, Castro M, Muñoz M, Sostres C, García-Rodríguez LA. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;13(5):906-12.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.007. Epub 2014 Nov 14. PMID: 25460554.

38. Feldstein MJ, Low SL, Chen AF, Woodward LA, Hozack WJ. A Comparison of Two Dosing Regimens of ASA Following Total Hip and Knee Arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9S):S157-S161. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.009. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28214257.
39. Parvizi J, Huang R, Restrepo C, Chen AF, Austin MS, Hozack WJ, Lonner JH. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Jan 18;99(2):91-98. doi: 10.2106/JBJS.16.00147. PMID: 28099298.
40. de Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol*. 2001;1:1. doi: 10.1186/1472-6904-1-1. Epub 2001 Feb 13. PMID: 11228592; PMCID: PMC32172.
41. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):234S-264S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.234S. PMID: 15383474.
42. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000 Apr 15;355(9212):1295-302. PMID: 10776741.
43. Paiement GD, Schutzer SF, Wessinger SJ, Harris WH. Influence of prophylaxis on proximal venous thrombus formation after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1992 Dec;7(4):471-5. doi: 10.1016/s0883-5403(06)80067-7. PMID: 1282537.
44. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J*. 2017 Nov;99-B(11):1420-1430. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0337.R2. PMID: 29092979; PMCID: PMC5742873.
45. Azboy I, Groff H, Goswami K, Vahedian M, Parvizi J. Low-Dose Aspirin Is Adequate for Venous Thromboembolism Prevention Following Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2020 Mar;35(3):886-892. doi: 10.1016/j.arth.2019.09.043. Epub 2019 Oct 5. PMID: 31733981.
46. Huang R, Buckley PS, Scott B, Parvizi J, Purtill JJ. Administration of Aspirin as a Prophylaxis Agent Against Venous Thromboembolism Results in Lower Incidence of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2015 Sep;30(9 Suppl):39-41. doi: 10.1016/j.arth.2015.07.001. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26182982.
47. Sharrock NE, Gonzalez Della Valle A, Go G, Lyman S, Salvati EA. Potent anticoagulants are associated with a higher all-cause mortality rate after hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 Mar;466(3):714-21. doi: 10.1007/s11999-007-0092-4. Epub 2008 Feb 10. PMID: 18264861; PMCID: PMC2505231.
48. Bozic KJ, Vail TP, Pekow PS, Maselli JH, Lindenauer PK, Auerbach AD. Does aspirin have a role in venous thromboembolism prophylaxis in total knee arthroplasty

patients? J Arthroplasty. 2010 Oct;25(7):1053-60. doi: 10.1016/j.arth.2009.06.021. Epub 2009 Aug 12. PMID: 19679434; PMCID: PMC4142798.

49. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, Fisher W, Gofton W, Gross P, Pelet S, Crowther M, MacDonald S, Kim P, Pleasance S, Davis N, Andreou P, Wells P, Kovacs M, Rodger MA, Ramsay T, Carrier M, Vendittoli PA. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158(11):800-6. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00004. PMID: 23732713.