



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΟΝΑΤΟΣ ΚΑΙ ΙΣΧΙΟΥ"

υπό

ΧΡΗΣΤΟΥ Α. ΤΣΑΟΥΣΗ

Ειδικευμένου Ορθοπαιδικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - *(Επιβλέπων)*,
2. Κωνσταντίνος Μαλίζος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Νικόλαος Ρούσας, Επιμελητής Β΄, Αγγειοχειρουργική Κλινική, Π.Γ.Ν.Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Latest data in pharmacological thromboprophylaxis in patients undergoing total hip and knee replacement.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην οικογένειά μου, στους Καθηγητές μου και στην Κυρία Χριστίνα Αρναούτογλου, χωρίς τη βοήθεια της οποίας, δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Περίληψη

Στόχος μελέτης: Στόχος της μελέτης είναι η παρουσίαση των νεότερων δεδομένων στη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη μετά από αντικαταστάσεις μεγάλων αρθρώσεων, όπως είναι το ισχίο και το γόνατο, μέσω συλλογής και αξιολόγησης δεδομένων τόσο της θρομβοεμβολικής νόσου όσο και των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιπηκτικών φαρμάκων.

Μεθοδολογία: Έγινε έρευνα στις διεθνείς βάσεις δεδομένων, PubMed και Google Scholar, έως τις 15/05/2021, επιλέχθηκαν οι κατάλληλες μελέτες και αναλύθηκαν τα δεδομένα τους.

Αποτελέσματα: Ασθενείς που λάμβαναν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), είχαν μικρότερη πιθανότητα να παρουσιάσουν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή, σε σχέση με όσους λάμβαναν χαμηλού μοριακού βάρους Ηπαρίνες (XMBH) ή Ασπιρίνη. Ασθενείς που λάμβαναν Ασπιρίνη σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν XMBH είχαν μικρότερο ποσοστό εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής, ωστόσο το αποτέλεσμα για την εμβολή δεν είναι στατιστικά σημαντικό ($P=0.058196$). Ασθενείς που λαμβάναν DOACs παρουσίασαν περισσότερες αιμορραγίες σε σχέση με όσους λάμβαναν XMBH. Όσοι ασθενείς λάμβαναν Ασπιρίνη παρουσίασαν λιγότερες πιθανότητες για αιμορραγία από όσους λάμβαναν XMBH. Τέλος ασθενείς που λάμβαναν DOACs είχαν μικρότερες πιθανότητες εμφάνισης αιμορραγίας σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν Ασπιρίνη, ωστόσο το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό ($P=0.46495$)

Συμπέρασμα: Η χρήση των τόσο των DOACs όσο και της Ασπιρίνης αποτελούν αποτελεσματική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου.

Λέξεις- Κλειδιά: ολική αρθροπλαστική ισχίου, ολική αρθροπλαστική γόνατος, θρομβοπροφύλαξη.

Abstract

Background: Aim of this study is the presentation of the latest data about pharmacological thromboprophylaxis following big joint replacement, such as the hip and knee, through evidence collection and presentation not only considering thromboembolic disease but also anticoagulant drugs' side effects.

Methods: Through research in international databases such as PubMed and Google Scholar until 15/5/2021, all relevant studies were identified, and data were extracted.

Results: Patients who were treated with Direct Oral Anticoagulants (DOACs), had lower chances for venous thromboembolic disease (VTE), deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) than those treated with Low-molecular-weight heparin(LMWH) or Aspirin. Patients who were treated with Aspirin had fewer chances than those treated with LMWH to present VTE, DVT and PE, though PE result is not statistically significant ($P=0.058196$). Patients who were treated with DOACs showed more cases of non-major bleeding in comparison with those who were treated with LMWH. Patients who were treated with Aspirin had less chances for non-major bleeding than those who were taking LMWH. Finally, patients who were treated with DOACs had less chances to present a non-major bleeding in comparison with those who were treated with Aspirin though the result is not statistically significant ($P=0.46495$)

Conclusion: The use of both DOACs and Aspirin suggest a sufficient and effective thromboprophylaxis in patients who undergo total knee or hip arthroplasty.

Key words: total hip arthroplasty, total knee arthroplasty, thromboprophylaxis.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	7
1.1 Ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου και θρομβοπροφύλαξη.....	7
1.2 Σχετικές μελέτες.....	9

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία.....	13
2.1 Στόχος μελέτης	13
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	13
2.2 Στρατηγική αναζήτησης	14
2.3 Εξαγωγή δεδομένων.....	16
Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα.....	17
3.1 Χαρακτηριστικά ασθενών.....	17
3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....	24
Κεφάλαιο 4: Συζήτηση.....	32
Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα.....	36
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	37

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου και θρομβοπροφύλαξη

Η ολική αρθροπλαστική του γόνατος (Total Knee Arthroplasty/TKA) και του ισχίου (Total Hip Arthroplasty/THA), αποτελούν επεμβάσεις ρουτίνας στη σύγχρονη ορθοπαιδική. Η χειρουργική αντικατάσταση των μεγάλων αυτών αρθρώσεων σε ασθενείς με αρθρίτιδα (οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδή, μετατραυματική κ.λπ.), προσφέρει πολύ καλά αποτελέσματα όσον αφορά την απαλλαγή από τον χρόνιο πόνο και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.¹

Η εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (Venous Thromboembolic Disease/ VTE), ως απότοκο αυτών των επεμβάσεων, αποτελεί μια πολύ σημαντική επιπλοκή, η οποία αυξάνει τη θνησιμότητα μετεγχειρητικά.² Σχετιζόμενες καταστάσεις, όπως η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και η πνευμονική εμβολή, μπορούν να είναι ασυμπτωματικές και να αποτελούν τυχαία ευρήματα σε έλεγχο ρουτίνας των ασθενών στα πλαίσια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Μπορούν, όμως, να εξελιχθούν και σε αρκετά σοβαρές καταστάσεις, οι οποίες δυνητικά μπορούν να επιφέρουν ακόμα και το θάνατο.³

Η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις αντικατάστασης μεγάλων αρθρώσεων, συνιστάται για την αποφυγή επιπλοκών που σχετίζονται με τη θρόμβωση. Συχνά αυτή συνοδεύεται και από τη χρήση ειδικών συσκευών διαβαθμισμένης συμπίεσης (π.χ. κάλτσες). Ωστόσο, η χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων δεν πρέπει να γίνεται απερίσκεπτα, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε άλλες επιπλοκές, όπως είναι η αιμορραγία (τοπική ή συστηματική), η λοίμωξη ή και τα προβλήματα που αφορούν το χειρουργικό τραύμα (αιματώματα ή διάσπαση).^{2,4}

Τα φάρμακα, τα οποία χορηγούνται επιδρούν με διαφορετικό τρόπο και σε διαφορετικό σημείο του καταρράκτη της πήξης (Εικόνα 1), με κοινό αποτέλεσμα την αναστολή της αλληλουχίας των αντιδράσεων του πήκτικού μηχανισμού. Τα φάρμακα που μπορούν να χορηγηθούν για θρομβοπροφύλαξη είναι: η κλασική μη κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH), οι χαμηλού μοριακού βάρους Ηπαρίνες (XMBH/LMWH), οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (Βαρφαρίνη – δεν διατίθεται στην Ελλάδα, Ασενοκουμαρόλη), το Fondaparinux (συνθετικός πενταζαχαρίτης με πέντε

φορές μεγαλύτερη δεασμευτική ικανότητα από τις ΧΜΒΗ), η Ασπιρίνη και τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct oral anticoagulants - DOACs), όπως είναι οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (Dabigatran) και οι αναστολείς του παράγοντα Χα (Rivaroxaban, Apixaban)²

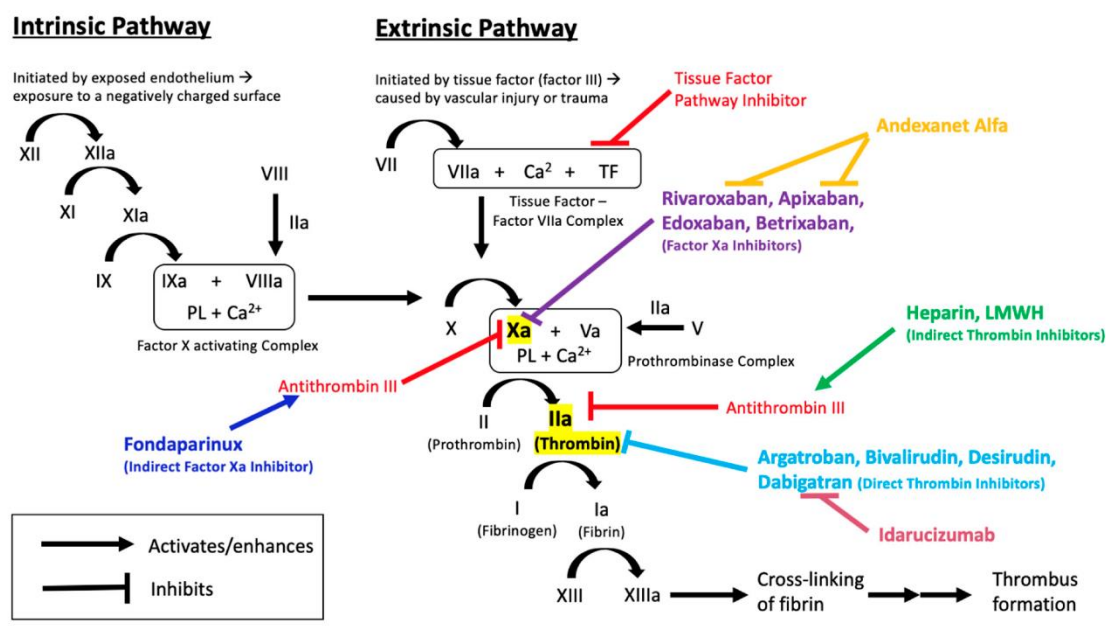
Η δυσκολία στη χορήγηση της κλασικής Ηπαρίνης, με συνεχή παρακολούθηση του aPTT και η πρόκληση αιμορραγιών, περιστατικών οστεοπόρωσης καθώς και η πρόκληση θρομβοκυτοπενίας από Ηπαρίνη (Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT) έχουν απομακρύνει τη χρήση της ως θρομβοπροφύλαξη μετά από επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής.⁵ Επίσης, η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (Βαρφαρίνη, Ασενοκουμαρόλη), λόγω της δυσκολίας στη συμμόρφωση των ασθενών στα δοσολογικά σχήματα όσο και στις διατροφικές συνήθειες, τείνει να εγκαταλειφθεί. Σήμερα οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ χορηγούνται μόνο σε όσους ήδη λάμβαναν αγωγή πριν το χειρουργείο για συνυπάρχοντα καρδιολογικά προβλήματα.⁶

Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες αποτελούν τον 'χρυσό' κανόνα ως φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου. Πλεονεκτούν σε σχέση με την κλασική Ηπαρίνη ως προς την οδό χορήγησης (υποδορίως έναντι ενδοφλέβιας χορήγησης), δεν απαιτούν παρακολούθηση (monitoring) των ασθενών, έχουν πιο προβλέψιμη αντιπηκτική δράση, καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, μικρότερο κίνδυνο πρόκλησης οστεοπόρωσης και μικρότερο κίνδυνο πρόκλησης θρομβοκυτοπενίας από Ηπαρίνη (HIT).⁷

Η χορήγηση της Ασπιρίνης για θρομβοπροφύλαξη μετά από αντικατάσταση μεγάλων αρθρώσεων στην ορθοπαιδική κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος τα τελευταία χρόνια. Η Ασπιρίνη αποτελεί ένα κλασικό και αποτελεσματικό αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο, το οποίο παρουσιάζει πλεονεκτήματα ως προς την οδό χορήγησης (από το στόμα) σε σχέση με τις ΧΜΒΗ, ενώ δεν απαιτείται παρακολούθηση του πηκτικού μηχανισμού (μέτρηση PT, aPTT, INR) σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Επίσης ιδιαίτερα σημαντικό είναι το χαμηλό κόστος της φαρμακευτικής αγωγής με Ασπιρίνη.⁸

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) πλεονεκτούν σε σχέση με τις ΧΜΒΗ ως προς την οδό χορήγησης (από το στόμα έναντι υποδορίως). Δεν απαιτούν παρακολούθηση του πηκτικού μηχανισμού, έχουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, δεν εξαρτάται η δράση τους από τις διατροφικές συνήθειες των ασθενών, έχουν ταχύτερη έναρξη δράσης, ταχύτερη απόκριση του οργανισμού στη διακοπή

χορήγησης του σκευάσματος και πιο προβλέψιμη φαρμακοκινητική σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.⁹



Εικόνα 1: Ο καταρράκτης της πήξης, περιλαμβανομένων των θέσεων δράσης των αντιπηκτικών καθώς και των αναστολέων τους.

(Πηγή: Kustos SA, Fasini PS. Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents-An Update. Medicines (Basel). 2019 Oct 15;6(4):103.)

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή μετά από αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος ποικίλλουν και μπορεί να διαφέρουν αρκετά από εταιρεία σε εταιρεία ή μεταξύ των οργανισμών (ACCP, AAOS, SIGN, NICE). Έτσι, σύμφωνα με το ACCP (American College of Chest Physicians) και τις αναθεωρημένες οδηγίες του 2012, συνιστάται η χορήγηση της κλασικής Ηπαρίνης, των ΧΜΒ Ηπαρινών, του Fondaparinux, των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, των DOACs και της Ασπιρίνης (Grade of evidence: 1B) για χρονικό διάστημα τουλάχιστον από 10 – 14 ημερών και έως και 35 ημερών.²

Αντίθετα, το SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), το 2015, δεν συνιστά την Ασπιρίνη ως μονήρη θεραπεία για θρομβοπροφύλαξη μετά από αντικατάσταση μεγάλων αρθρώσεων (Grade of evidence: C). Αντίθετα, συνιστά τις ΧΜΒ Ηπαρίνες, το Fondaparinux και τα DOACs (Grade of Evidence: A). Επίσης, προτείνει την παρατεταμένη χορήγηση των συγκεκριμένων αντιπηκτικών, χωρίς όμως να προσδιορίζει την ακριβή χρονική τους διάρκεια.¹⁰

Η ΑΑΟΣ (American Academy of Orthopaedic Surgeons), με τις κατευθυντήριες οδηγίες της το 2011, συνιστά τη χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από αρθροπλαστική, χωρίς να γνωμοδοτεί υπέρ ή κατά κάποιου φαρμάκου και χωρίς να προσδιορίζει τον ακριβή χρόνο χορήγησης, αφήνοντας το στην κρίση του ιατρού.¹¹

Το National Institute for Health and Care Excellence (NICE), το 2018, διαχωρίζει τους ασθενείς ανάλογα με τον εάν θα υποβληθούν σε αντικατάσταση ισχίου ή γόνατος. Έτσι, σε όσον αφορά το ισχίο, συνιστά τη χορήγηση ΧΜΒΗ για 28 ημέρες, DOACs για πάνω από 14 ημέρες και ΧΜΒΗ για 10 ημέρες και στη συνέχεια ασπιρίνη για άλλες 28 ημέρες. Όσοι υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος συνιστάται να λαμβάνουν ασπιρίνη ή ΧΜΒΗ για 14 ημέρες, ενώ για τα νεότερα αντιπηκτικά (DOACs) η χρονική διάρκεια θεραπείας είναι πάνω από 14 ημέρες.¹²

Μέχρι σήμερα, ο 'χρυσός' κανόνας της θρομβοπροφύλαξης είναι οι Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους.

Τα τελευταία χρόνια, βρίσκεται σε στάδιο κλινικών δοκιμών η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων, όπως για παράδειγμα το Osocimab, του οποίου η δράση αναστέλλει τον παράγοντα ΧΙα.¹⁰ Ωστόσο, είναι συνετό να περιμένουμε την ολοκλήρωση των κλινικών δοκιμών, ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.¹³

1.2 Σχετικές μελέτες

Οι Sun et al, σε δημοσίευση τους το 2018 στο 'Journal of Arthroplasty' προχωρούν σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση, στην οποία συγκρίνουν τα αποτελέσματα της θρομβοπροφύλαξης -μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου- σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του παράγοντα Χα και άμεσους αναστολείς της Θρομβίνης (νεότερα αντιπηκτικά / NOACs) σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν ΧΜΒ ηπαρίνες.¹⁴ Σε μια μελέτη του 2012 οι Gomez-Outes et al προχωρούν επίσης σε σύγκριση των αποτελεσμάτων των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (NOACs), όπως οι ανταγωνιστές του παράγοντα Χα (Apixaran και Rivaroxaban) και οι άμεσοι αναστολείς της Θρομβίνης, (Dabigatran) σε σχέση με τις ΧΜΒΗ (συγκεκριμένα την Ενοξαπαρίνη).¹⁵

Σε μια διαδικτυακή μετα-ανάλυση του 2017, οι Wang et al εξετάζουν την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα των αντιπηκτικών μετά από την αντικατάσταση τόσο του γόνατος όσο και του ισχίου, μελετώντας, εκτός από τις περιπτώσεις θρομβοεμβολικής νόσου, και τις περιπτώσεις εμφάνισης αιμορραγίας

μεγάλης ή μικρής (για παράδειγμα η αιμορραγία από το ΓΕΣ ή η ατελής σύγκλειση τραύματος με επίσταξη ή αιματώματα) μετά την επέμβαση.¹⁶ Μελετώντας κάθε κατηγορία ή και κάθε σκεύασμα μόνο του, υπάρχουν αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις, όπως των Wilson et al, οι οποίοι εξετάζουν μόνο την Ασπιρίνη ως αποτελεσματική αντιθρομβωτική αγωγή μετά από αρthroπλαστική.¹⁷

Σε εξέλιξη από τον Δεκέμβριο του 2016 και με εκτιμώμενη ημερομηνία ολοκλήρωσης τον Φεβρουάριο του 2023 βρίσκεται η μελέτη PEPPER (Comparative Effectiveness of Pulmonary Embolism Prevention After Hip and Knee Replacement: Balancing Safety and Effectiveness) που θα περιλαμβάνει πάνω από 20.000 ασθενείς. Πρόκειται για μια πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιείται στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και στην οποία εξετάζεται η αποτελεσματικότητα των τριών περισσότερο χρησιμοποιούμενων αντιπηκτικών (>80%) στη συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή (Ασπιρίνη, Βαρφαρίνη και Rivaroxaban), όταν χρησιμοποιούνται ως θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται είτε σε πρωτεύουσα (primary) είτε σε αναθεώρηση (revision) ολικής αρthroπλαστικής γόνατος και ισχίου. Οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία για 30 ημέρες είτε 81mg Ασπιρίνης, είτε προσαρμοσμένη δοσολογία Βαρφαρίνης με στόχο INR=2, είτε Rivaroxaban 10mg ημερησίως και παρακολουθούνται για χρονικό διάστημα έξι μηνών. Στη συνέχεια, γίνεται η καταγραφή, η παρακολούθηση και η αξιολόγηση των περιπτώσεων της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής, ως προς την αποτελεσματικότητα, και της αιμορραγίας (απειλητικής για τη ζωή, μεγάλης ή σχετιζόμενης με το τραύμα), της διάσπασης τραύματος, της λοίμωξης, της αναθεώρησης και της καρδιακής ισχαιμίας, ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων.

Άλλη μια μελέτη που βρίσκεται σε εξέλιξη στον Καναδά είναι η EPCAT III (VTE Prevention Following Total Hip and Knee Arthroplasty). Ξεκίνησε τον Δεκέμβριο του 2020 και εκτιμάται ότι θα ολοκληρωθεί τον Απρίλιο του 2024. Εκτιμάται ότι θα περιλαμβάνει περίπου 5.400 συμμετέχοντες. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρthroπλαστική ισχίου και γόνατος θα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες για κάθε τύπο χειρουργείου. Στην πρώτη κατηγορία κάθε τύπου, οι ασθενείς θα λαμβάνουν Rivaroxaban 10mg για πέντε ημέρες και στη συνέχεια Ασπιρίνη 81 mg για άλλες 30 ημέρες. Στη δεύτερη κατηγορία, θα λαμβάνουν αμέσως μετά το χειρουργείο και για 35 ημέρες Ασπιρίνη 81mg. Η παρακολούθηση των ασθενών μετά το χειρουργείο θα γίνεται για 90 ημέρες. Πρωτεύων στόχος είναι η αξιολόγηση εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (συμπεριλαμβανομένων της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής) καθώς και των

περιπτώσεων αιμορραγίας. Δευτερεύων στόχος της μελέτης αποτελεί η αξιολόγηση της επιβίωσης των σθενών καθώς και το κόστος – όφελος του συστήματος υγείας (ποσοτικοποίηση του κόστους θρομβοεμβολικών επεισοδίων και μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων).

Είναι φανερή τα τελευταία χρόνια, κυρίως μετά το 2012, η επανάκαμψη της Ασπιρίνης ως αντιθρομβωτική αγωγή στη σύγχρονη ορθοπαιδική χειρουργική και στις επεμβάσεις αντικατάστασης μεγάλων αρθρώσεων.² Η αποτελεσματικότητά της, σε συνδυασμό με το χαμηλό κόστος θεραπείας και την ευκολία στην οδό χορήγησης την κατατάσσουν ως φάρμακο μαζί με τα υπόλοιπα σκευάσματα που χορηγούνται ως αντιθρομβωτική αγωγή μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Στόχος της ανασκόπησης είναι να παρουσιάσουμε τα νεότερα δεδομένα στη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη και πιο συγκεκριμένα τα δεδομένα των πέντε τελευταίων ετών (2016 έως 2021) μετά από επεμβάσεις αντικατάστασης μεγάλων αρθρώσεων, όπως του ισχίου και του γόνατος.

Ειδικότερα, θα συγκρίνουμε την αποτελεσματικότητα των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) καθώς και της Ασπιρίνης (φάρμακα τα οποία κερδίζουν όλο και περισσότερο έδαφος ως αντιθρομβωτική αγωγή) σε σχέση με τις ΧΜΒ Ηπαρίνες (όπως η Ενοξαπαρίνη, η Τινζαπαρίνη κλπ). Συνεπώς, θα εξετάσουμε τις πιθανότητες εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς υπό φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη μετά από ολική αρθροπλαστική.

Εκτός από την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, επιπλέον στόχος αυτής της εργασίας είναι να παρουσιάσει και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των σκευασμάτων, όπως είναι οι αιμορραγίες (γενικευμένες αιμορραγίες από το γαστρεντερικό - απειλητικές για τη ζωή των ασθενών, μικρές αιμορραγίες από το χειρουργικό τραύμα καθώς και η παρουσία αιματωμάτων πέριξ αυτού), η διάσπαση του χειρουργικού τραύματος καθώς και η εμφάνιση λοιμώξεων (επιφανειακών ή με προσβολή των προθέσεων).

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

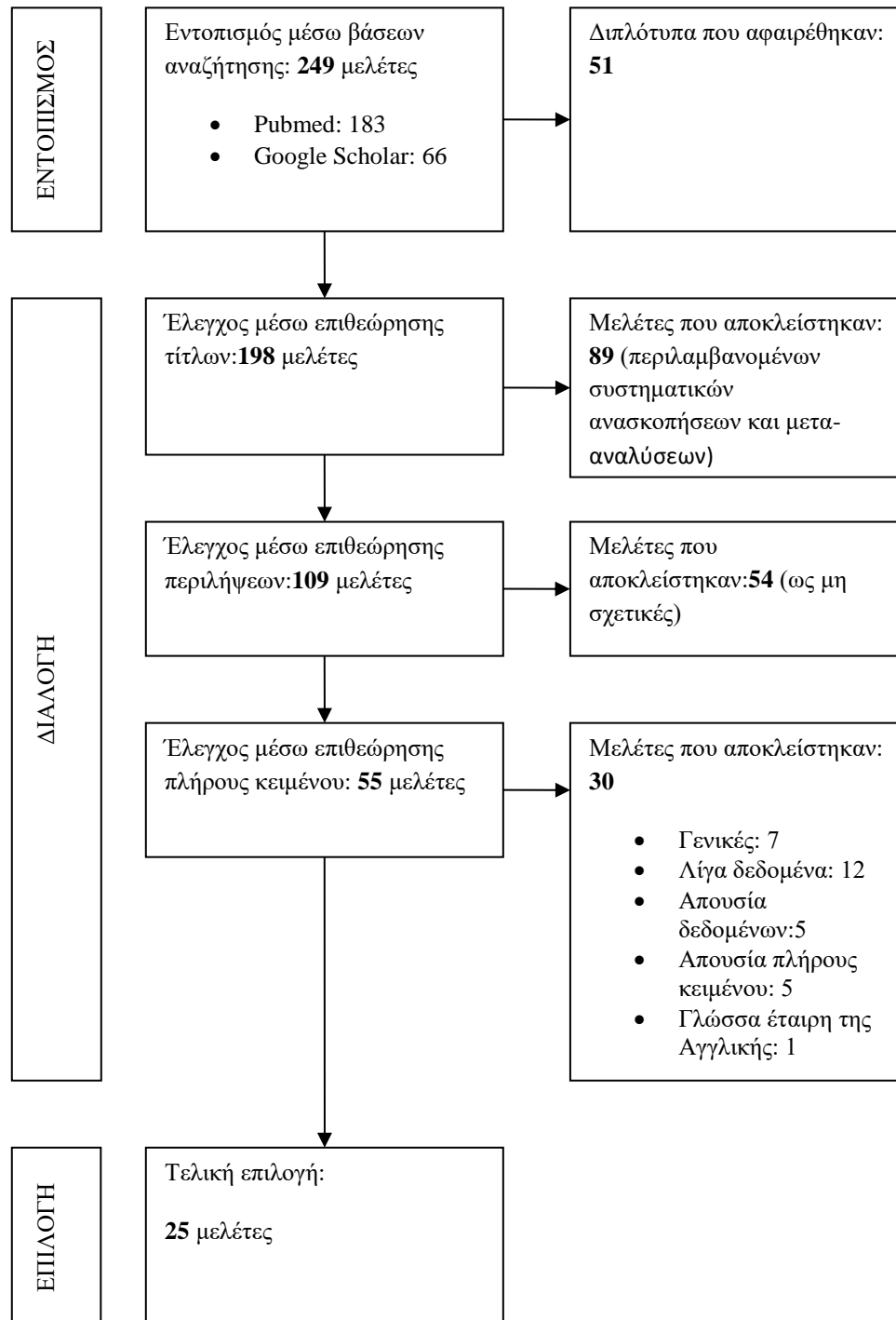
Η ένταξη των μελετών στην εργασία μας έγινε σύμφωνα με τον πίνακα PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes). Πιο συγκεκριμένα, αναζητήθηκαν μελέτες στις οποίες ο πληθυσμός (P) αφορά ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου, ενώ η παρέμβαση (I) - την οποία μελετάμε - είναι η χορήγηση της αντιθρομβωτικής αγωγής μετεγχειρητικά. Ως ομάδα ελέγχου (C) έχουμε τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ΧΜΒ Ηπαρίνη, ενώ σε κάποιες

περιπτώσεις μελετών δεν έχουμε ομάδα ελέγχου. Τέλος, τα συμπεράσματα (Ο) είναι τα δεδομένα που αφορούν την αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών (σε σχέση με την εμφάνιση ή όχι περιπτώσεων θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής) καθώς και τα δεδομένα που αφορούν τις παρενέργειες.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA (Πίνακας 1). Έγινε αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία έως τις 15 Μαΐου 2021 μέσω των παρακάτω μηχανών αναζήτησης: Pubmed και Google Scholar. Το χρονικό περιθώριο αναζήτησης ήταν τα τελευταία πέντε χρόνια (2016 - 2021). Αρχικά, εντοπίστηκαν 249 τίτλοι άρθρων, εκ των οποίων τα 183 στο Pubmed και τα υπόλοιπα 66 στο Google Scholar. Από αυτά αφαιρέθηκαν τα 51, ως διπλότυπα και απέμειναν 198 τίτλοι. Κατά τη διαλογή, εν πρώτοις, αφαιρέθηκαν 89 άρθρα μετά από επιθεώρηση των τίτλων (περιλαμβανομένων μεταξύ άλλων και συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων). Ακολούθως, διαβάστηκαν οι περιλήψεις των εναπομεινάντων 109 άρθρων και εξαιρέθηκαν άλλα 54, τα οποία δεν ήταν απόλυτα σχετικά με το θέμα της εργασίας.

Τέλος, απέμειναν 55 άρθρα των οποίων το πλήρες κείμενο αναζητήθηκε και, όπου αυτό κατέστη δυνατόν, μελετήθηκε διεξοδικά. Από αυτά αφαιρέθηκαν 30. Οι λόγοι για την αφαίρεση των συγκεκριμένων άρθρων αφορούν τα πολύ λίγα δεδομένα για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (12), το πολύ γενικό περιεχόμενο (7), η πλήρης απουσία δεδομένων (5), η απουσία πλήρους κειμένου (5) και η απουσία μετάφρασης (1).



Πίνακας 1: Διάγραμμα ροής της μελέτης.

(Πηγή: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71)

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Τα δεδομένα που καταγράφηκαν από κάθε μελέτη είναι τα ακόλουθα: το όνομα του πρώτου συγγραφέα, η χρονολογία έκδοσης της κάθε μελέτης, ο σχεδιασμός (ως προς τα σκεύασμα, τις δοσολογίες καθώς και τη χρονική διάρκεια κατά την οποία ο ασθενής λάμβανε την αντιθρομβωτική αγωγή), το είδος της επέμβασης (ολική αρθροπλαστική γόνατος, ισχίου ή και τα δύο), ο αριθμός των συμμετεχόντων σε κάθε μελέτη και σε κάθε κατηγορία, η ηλικία, το φύλο και ο δείκτης μάζας/σώματος των συμμετεχόντων, ο χρόνος παρακολούθησης (follow up time) και τα κύρια αποτελέσματα (θρομβοεμβολική νόσος, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή). Ως επιπλοκές χαρακτηρίστηκαν η μείζονα αιμορραγία, η ελάσσονα αιμορραγία από τα τραύμα, το αιμάτωμα στην περιοχή του χειρουργικού τραύματος, η διάσπαση του τραύματος και η λοίμωξη).

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες με βάση το φαρμακευτικό σκεύασμα που λαμβάναν. Έτσι, στην πρώτη ομάδα περιλήφθηκαν οι ασθενείς που λαμβάναν χαμηλού μοριακού βάρους Ηπαρίνη (ενοξαπαρίνη, τινζαπαρίνη κ.α.), ενώ στη δεύτερη ομάδα όσοι λάμβαναν κάποιο από τα Νεότερα από του στόματος Αντιπηκτικά (είτε άμεσο αναστολέα της θρομβίνης - Dabigatran, είτε αναστολέα του παράγοντα Χα – Rivaroxaban, Apixaban). Τέλος, την τρίτη ομάδα αποτέλεσαν οι ασθενείς που λάμβαναν μετεγχειρητικά Ασπιρίνη ως αντιθρομβωτική αγωγή.

Η ύπαρξη μικρού αριθμού δεδομένων δε μας επέτρεψε να προχωρήσουμε σε στατιστική ανάλυση όλων των κατηγοριών. Έτσι, επαρκή δεδομένα για πιο εμπειριστατωμένη ανάλυση προέκυψαν για τις κατηγορίες της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (VTE), της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (DVT), της πνευμονικής εμβολής (PE) καθώς και της μη σημαντικής αιμορραγίας.

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1 Χαρακτηριστικά ασθενών

Τα γενικά χαρακτηριστικά των περιλαμβανομένων μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2, ενώ τα αποτελέσματα και οι επιπλοκές παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Οι μελέτες κατηγοριοποιήθηκαν σε αυτές που περιλαμβάνουν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου (ΤΚΑ και ΤΗΑ) καθώς και σε εκείνες που αφορούν την ολική αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου ξεχωριστά. Όσες περιπτώσεις αφορούσαν αναθεώρηση αρθροπλαστικής (TKR ή THR) ή περιπτώσεις που αφορούσαν μονοδιαμερισματική αρθροπλαστική γόνατος, περιλήφθηκαν κι αυτές στις κατηγορίες αρθροπλαστικής ισχίου και αρθροπλαστικής γόνατος αντίστοιχα. Όσον αφορά τις αντιθρομβωτικές θεραπείες που ακολουθήθηκαν, αυτές περιλαμβάνουν χαμηλού μοριακού βάρους Ηπαρίνες (XMBH), άμεσους αναστολείς της Θρομβίνης και ανταγωνιστές του παράγοντα Χα, οι οποίοι περιλήφθηκαν σε μια κατηγορία ως Νεότερα από του στόματος Αντιπηκτικά (DOACS), και Ασπιρίνη. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, όπως η Βαρφαρίνη, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Όσον αφορά μόνο την ολική αρθροπλαστική γόνατος (ΤΚΑ), περιλήφθηκαν 2 μελέτες, με συνολικά 22.173 ασθενείς. Ο μέσος όρος ηλικίας είναι περίπου τα 68 έτη, ενώ ο μέσος δείκτης μάζας – σώματος είναι περίπου 30. Από τους 22.173 ασθενείς, οι 13.571 λάμβαναν XMBH, 5.124 λάμβαναν Ασπιρίνη, 3.225 λάμβαναν Fondaparinux και 253 πήραν ανταγωνιστή του παράγοντα Χα (Arixaban).

Οι μελέτες, που αφορούσαν μόνο ασθενείς με ολική αρθροπλαστική ισχίου (ΤΗΑ) ανήλθαν σε 6 τον αριθμό, και περιλάμβαναν 43.126 ασθενείς. Ο μέσος όρος ηλικίας είναι περίπου τα 65 έτη, και ο δείκτης μάζας σώματος είναι περίπου 27,5. Ασπιρίνη λάμβαναν 2.720 ασθενείς, 139 λάμβαναν Fondaparinux, 30.487 XMBH και 9.780 Νεότερα από του στόματος Αντιπηκτικά (αναστολέα θρομβίνης ή ανταγωνιστή του παράγοντα Χα).

Τέλος, οι μελέτες που αφορούσαν τόσο την ολική αρθροπλαστική γόνατος όσο και την ολική αρθροπλαστική του ισχίου ήταν 17, με συνολικό αριθμό ασθενών 343.587. Ο μέσος όρος ηλικίας είναι τα 65 έτη κατά προσέγγιση, ενώ ο δείκτης μάζας – σώματος προσεγγίζει το 30. Από αυτούς, πιο συγκεκριμένα, λάμβαναν οι 74.175 Rivaroxaban, οι 920 Arixaban, οι 1.969 αναστολέα θρομβίνης, οι 75.879 XMBH, οι 90.490 Ασπιρίνη και οι 8.718 Fondaparinux. Επιπλέον, λόγω σχεδιασμού, σε δύο

μελέτες ένας μεγάλος αριθμός ασθενών (91.411) λάμβανε αντιπηκτικό σκεύασμα, το οποίο προσδιοριζόταν ως «όχι ασπιρίνη».

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά μελετών

	<u>Συγγραφέας/έτος</u>	<u>Σκεύασμα</u>	<u>Δοσολογία / Διάρκεια</u>	<u>Αριθμός ασθενών</u>	<u>Επέμβαση/Α ριθμός</u>	<u>Ηλικία</u>	<u>Φύλο (Άνδρες)</u>	<u>BMI</u>	<u>Παρακολούθ ηση</u>
1	Bala (2019) [18]	Aspirin Enoxaparin Warfarin Χα inhibiotrs	N/A	649 3377 3245 1558	THA (8829)	N/A	342 (53%) 1779 (53%) 1710 (53%) 822 (53%)	N/A	90 ημέρες
2	Bautista (2019) [19]	Enoxaparin Fondaparinux Dabigatran Rivaroxaban Apixaban Enoxaparin Fondaparinu Dabigatran Rivaroxaban Apixaban	40mg / 35ημ 2.5mg / 35ημ 220mg / 35ημ 10mg / 35ημ 2.5mg x 2 / 35ημ 40mg / 35ημ 2.5mg / 35ημ 220mg / 35ημ 10mg / 35ημ 2.5mg x 2/ 35ημ	61 94 6 196 13 62 45 - 73 5	THA (370) Revision THA (185)	66.1 66.2	111 73	25.96 27.71	90 ημέρες
3	Highcock (2020) [20]	Rivaroxaban Dabigatran Apixaban	10mg 220mg 2.5mg x 2	800 911 720	TKA /THA (2431)	68.9 68.1 70.2	318 335 264	N/A	30 ημέρες
4	Senay (2109) [21]	Enoxaparin Dabigatran Enoxaparin Dabigatran	2 x 30mg 40mg 220mg 150mg 2 x 30mg 40mg 220mg 150mg	307 277 304 44 416 374 447 63	THA (976) TKA (1396)	65.2±11.3 66.5±9.7	422 519	N/A	90 ημέρες
5	Anderson (2018) [22]	Rivaroxaban Aspirin Rivaroxaban Aspirin	10mg / 14ημ 81mg / 14ημ 10mg / 30ημ 81mg / 30ημ	815 805 902 902	TKA THA	64.7±8,4 64.6±8,7 60.9±11,0 61.3±11,1	353 (43,3%) 318 (39,5%) 480 (53.2%) 486 (53,9%)	32.7±6,8 33.0± 7,2 29.4±5,8 29.4±6,0	90 ημέρες
6	Cafri (2017) [23]	Aspirin Enoxaparin Fondaparinu Warfarin	325mg 40mg 2.5mg Στόχος: INR 1.5 – 3	5124 13318 3225 8832	TKA	66.64(9.01) 66.80 (9.36) 66.49(9.41) 67.10 (9.30)	1993 4899 1231 3345	30.63(5.49) 31.2 (5.83) 31.18(5.90) 31.15(5.74)	90 ημέρες
7	Intiyanaravut (2017) [24]	Enoxaparin Placebo	40mg / 7-10ημ	25 25	TKA	72(6.9) 70(6.8)	5 4	29.1 (8.8) 26.9 (4.7)	90 ημέρες

8	Rondon (2017) [25]	Aspirin Non-Aspirin*	N/A	8061 23072	TKA/THA (31133)	63.9 ± 10.9 63.4 ± 11.9	3764 9998	29.6 ± 5.4 30.2 ± 6.3	12 μήνες
9	Kasina (2019) [26]	NOAC LMWH	N/A	5752 26881	THA	68.19±9.97 67.75 ±9.95	2423 (42.1%) 11542 (42.9%)	27.45 (4.45) 27.28 (5.29)	90 ημέρες
10	Baumgartner (2019) [27]	Aspirin Anti-Coag** Aspirin Anti-Coag**	80-325mg 80-325mg	20047 46284 10769 22055	TKA THA	N/A	7996 (39.9%) 17,212(37.2%) 4869 (45.2%) 9709 (44.0%)	N/A	90 ημέρες
11	Rahman (2020) [28]	Enoxaparin Rivaroxaban	40mg / 14ημ 10mg / 14ημ	80 80	THA	40.1 + 14.7 42.95 + 10.6	36 44	29.8 + 4.05 30.5 + 4.8	12–22 μήνες
12	Ghosh (2019) [29]	Aspirin	150mg / 6εβδομάδες	6078	THA/TKA	69.60	2499	N/A	90 ημέρες
13	King (2016) [30]	Enoxaparin Apixaban	40mg / 14ημ 2.5mg x 2 / 14ημ	253 253	TKA 506	71.5(±8.6) 69.6(±8.8)	118 (46.6%) 94 (37.2%)	30.2 ±6.1 30.4 ±5.6	6 εβδομάδες
14	Mayer (2017) [31]	Dabigatran Apixaban	220mg 2.5mg x 2	100 100 100 100	TKA THA TKA THA	71.0±8.7 57.9±7.8 71.7±8.0 59.8±8.3	24 50 24 50	N/A	90 ημέρες
15	Ni Cheallaigh (2020) [32]	Aspirin Enoxaparin Rivarogaban		3460 961 1212	TKA/THA (6418)	65.4±11.8	2928 (44,7%)	30.3±5.6	180 ημέρες
16	Feldstein (2017) [33]	Aspirin	81mg 325mg	361 282	TKA 88 THA 273 TKA 78 THA 204	64.0±10.0 63.5±9.4	174 127	N/A	1μήνα
17	Fallaha (2018) [34]	Rivaroxaban	10mg / 14 ημ 10mg / 35 ημ	114 151	TKA THA	70 66	34 (29.6%) 61 (41.8%)	30.2 28.1	90 ημέρες
18	Almegren (2018) [35]	Enoxaparin Aspirin Dabigatran	40mg x1 ή 30mgx2	771	TKA/ THA	65±11.6	29.8%	N/A	14 μήνες

19	Ligu (2020) [36]	Enoxaparin Rivaroxaban	40mg / 35 ημ 10mg / 35 ημ	26 26	THA	52.4 53.2	N/A	25.8 26.3	42 ημέρες
20	Loganathan (2016) [37]	Rivaroxaban	10mg / 35 ημ 10mg / 14 ημ	247 13 205 14	THA THA R TKA TKA R	70	38.8%	N/A	12μήνες
21	Ogonda (2016) [38]	Aspirin	150mg / 6 εβδομάδες	5941 5028 490	THA TKA UKA	68.5 70.4 66.9	2640 1888 247	N/A	90 ημέρες
22	Kim (2019) [39]	Aspirin Rivaroxaban	N/A	2071 2071	THA	66.2±15.8 65.5±15.2	41.3 40.4	N/A	90 ημέρες
23	Paudel (2020) [40]	Enoxaparin Aspirin	40mg / 6 εβδομάδες 325mg x2 / 6 εβδομάδες	90 90	THA	49.08 48.26	51 48	N/A	90 ημέρες
24	Mula (2020) [41]	Enoxaparin	20mg	1954 1870	THA TKA	73.4 70.0	N/A	N/A	90 ημέρες
25	Yhim (2017) [42]	Aspirin LMWH Rivaroxaban Fondaparinux Aspirin LMWH Rivaroxaban Fondaparinux	10mg 2.5mg 10mg 2.5mg	24612 55181 64859 7721 3564 13653 4843 997	TKA THA	/A	30,755 (17.53)	N/A	90 ημέρες

TKA – total knee arthroplasty: ολική αρθροπλαστική γόνατος, THA – total hip arthroplasty: ολική αρθροπλαστική ισχίου, TKA R – total knee arthroplasty revision: αναθεώρηση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος, THA R – total hip arthroplasty revision: αναθεώρηση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου, N/A – non available: μη διαθέσιμο, BMI – body mass index: δείκτης μάζας σώματος,

* Apixaban, Clopidogrel, Dabigatran, Dipyridamole, Enoxaparin, Fondaparinux, Heparin, Lepirudin, Rivaroxaban, Ticlopidine, Warfarin

** 5000 – 7500 IU μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, XMBH σε προφυλακτική δόση (Enoxaparin 20-40mg, Dalteparin 2500-5000IU), Fondaparinux 2.5mg, Βαρφαρίνη σε προσαρμοσμένη δόση και προφυλακτική δόση NOAC (Apixaban 2.5mg και Rivaroxaban 10mg).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα - Επιπλοκές

	<u>Συγγραφέας/ Έτος</u>	<u>Σκεύασμα</u>	<u>Είδος Επέμβασης</u>	<u>VTE</u>	<u>DVT</u>	<u>Πνευμονική Εμβολή (PE)</u>	<u>Μείζονα Αιμορραγία</u>	<u>Μικρή Αιμορραγία</u>	<u>Αιμάτωμα</u>	<u>Προβλήματα Τραύματος</u>	<u>Λοίμωξη</u>
1	Bala (2019) [18]	Aspirin Enoxaparin Warfarin Xa inhibitors	THA		11 (2%) 89 (3%) 121 (4%) 27 (2%)	9 (1,7%) 16 (0,4%) 24 (0,7%) 8 (0,6%)		11 (2%) 50 (1%) 49 (2%) 21 (1%)			
2	Bautista (2019) [19]	Enoxaparin Fondaparinux Dabigatran Rivaroxaban Apixaban Enoxaparin Fondaparinu Dabigatran Rivaroxaban Apixaban	THA Revision THA	1.35% 1.62%	2 (0.54%) 2 (0.27%)	3 (0.81%) 3 (0.81%)		38.4% 20.3%			
3	Highcock (2020) [20]	Rivaroxaban Dabigatran Apixaban	TKA /THA	6 (0.8%) 27 (3.0%) 15 (2.1%)	2 (0.3%) 20 (2.2%) 6 (0.8%)	4 (0.5%) 7 (0.8%) 9 (1.3%)				22 (2.8%) 10 (1.1%) 26 (3.6%)	
4	Senay (2109) [21]	Enoxaparin Dabigatran	THA/TKA	9 (0.6%) 7 (0.8%)	2 (0.1%) 1 (0.1%)	4 (0.3%) 3 (0.3%)	1 (0.1%) 5 (0.6%)	400 (28.5%) 288 (33.1%)	304(21.7%) 217(24.9%)		
5	Anderson (2018) [22]	Rivaroxaban Aspirin Rivaroxaban Aspirin	TKA THA	7 (0.86%) 7 (0.87%) 5 (0.55%) 4 (0.44%)	4 (0,49%) 4 (0,49%) 2 (0.22%) 2 (0.22%)	3 (0.37%) 3 (0.37%) 3 (0.33%) 2 (0.22%)	2 (0.25%) 5 (0.62%) 3 (0.33%) 3 (0.33%)	8 (0.96%) 6 (0.75%) 4 (0.44%) 8 (0.88%)			
6	Cafri (2017) [23]	Aspirin Enoxaparin Fondaparinux Warfarin	TKA	58 (1.14%) 134 (1.02%) 25 (0.78%)	27(0.53%) 82 (0.62%) 13 (0.41%)	37 (0.73%) 68 (0.52%) 16 (0.50%)				25 (0.49%) 51 (0.38%) 8 (0.25%)	20 (0.39%) 52 (0.39%) 13 (0.41%)
7	Intiyaravut (2017) [24]	Enoxaparin Placebo	TKA		0 (0.0%) 1 (4%)		0 (0.0%) 0 (0.0%)	1 (4%) 0 (0.0%)			1 (4%) 0 (0.0%)
8	Rondon (2017) [25]	Aspirin Non-Aspirin*	TKA/THA	0 (0.0%) 5 (0.02%)						2(0.02%) 3(0.01%)	2 (0.02%) 10 (0.04%)

9	Kasina (2019) [26]	NOAC LMWH	THA	8 (0.1%) 108 (0.4%)	17 (0.3%) 170 (0.6%)		102 (1.08%) 468 (1.7%)				
10	Baumgartner (2019) [27]	Aspirin Anti-Coag** Aspirin Anti-Coag**	TKA THA	101 (0.50%) 339 (0.73%) 37 (0.34%) 96 (0.44)			16 (0.1%) 54 (0.1%) 6 (0.06%) 27 (0.12%)				
11	Rahman (2020) [28]	Enoxaparin Rivaroxaban	THA		0 (0.0%) 8 (10.0%)						
12	Ghosh (2019) [29]	Aspirin	THA/TKA		46 (0.78%)	22 (0.35%)	8 (0.13%)	20 (0.33%)		30 (0.49%)	
13	King (2016) [30]	Enoxaparin Apixaban	TKA		20 (8.1%) 10 (4.1%)	2 (0.8%) 1 (0.4%)	25 (9.9%) 10 (4.0%)				
14	Mayer (2017) [31]	Dabigatran Apixaban	TKA THA TKA THA		1 (1.0%) 0 (0.0%) 3 (3.0%) 0 (0.0%)			0 (0.0%) 0 (0.0%) 1 (1.0%) 0 (0.0%)			
15	Ni Cheallaigh (2020) [32]	Aspirin Enoxaparin Rivarogaban	TKA/THA	36 (1.04%) 10 (1.04%) 8 (0.66%)	17 (0.49%) 5 (0.52%) 4 (0.33%)	19 (0.55%) 5 (0.52%) 4 (0.33%)					
16	Feldstein (2017) [33]	Aspirin 81 Aspirin 325	TKA/THA TKA/ THA		1 (0.3%) 0 (0.0%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)	4 (1.1%) 2 (0.7%)	1 (0.3%) 1 (0.4%)		0 (0.0%) 0 (0.0%)	
17	Fallaha (2018) [34]	Rivaroxaban	TKA THA				24 (21.1%) 19 (12.6%)	2 (1.8%) 8 (5.3%)		1 (0.9%) 6 (0.4%)	
18	Almegren (2018) [35]	Anti-Coag**	TKA/ THA	17 (1.9%)	5 (0.6%)	12 (1.4%)	1 (0.1%)				
19	Ligu (2020) [36]	Enoxaparin Rivaroxaban	THA	12.0% 8.0%	47.0% 26.1%	13.0% 13.0%	1 (3.8%) 2 (7.7%)			2 (7.7%) 3 (11.5%)	2 (7.7%) 2 (7.7%)

20	Loganathan (2016) [37]	Rivaroxaban Rivaroxaban	THA THA Rev TKA TKA Rev	4 (0.8%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)				
21	Ogonda (2016) [38]	Aspirin	THA TKA UKA			0.57% 1.47% 1.22%			2 (0.03%) 5 (0.09%)	4 (0.07%) 4 (0.07%)	18 (0.33%) 20 (0.36%)
22	Kim (2019) [39]	Aspirin Rivaroxaban	THA	1.6% 0.6%	1.3% 0.5%						
23	Paudel (2019) [40]	Enoxaparin Aspirin	THA		0 (0.00%) 2 (2.22%)	0 (0.00%) 1 (1,11%)	0 (0.00%) 0 (0.00%)	47 (52.22%) 17 (18.89%)	9(10%) 1(1.11%)	4 (4.44%) 0 (0.00%)	
24	Mula (2020) [41]	Enoxaparin	THA TKA	24 (1.23%) 6 (0.32%)	15 (0.77%) 1 (0.05%)	9 (0.46%) 5 (0.27%)					
25	Yhim (2017) [42]	Aspirin LMWH Rivaroxaban Fondaparinux Aspirin LMWH Rivaroxaban Fondaparinux	TKA THA	1.56% 2.83% 0.82% 1.37% 1.96% 2.60% 1.98% 1.00%	0.77% 1.83% 0.51% 0.60% 1.18% 1.55% 1.38% 0.60%	0.79% 1.00% 0.31% 0.78% 0.79% 1.05% 0.60% 0.40%					

TKA – total knee arthroplasty: ολική αρθροπλαστική γόνατος, THA – total hip arthroplasty: ολική αρθροπλαστική ισχίου, TKA R – total knee arthroplasty revision: αναθεώρηση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος, THA R – total hip arthroplasty revision: αναθεώρηση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου, N/A – non available: μη διαθέσιμο, BMI – body mass index: δείκτης μάζας σώματος,

* Apixaban, Clopidogrel, Dabigatran, Dipyridamole, Enoxaparin, Fondaparinux, Heparin, Lepirudin, Rivaroxaban, Ticlopidine, Warfarin

** 5000 – 7500 IU μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, XMBH σε προφυλακτική δόση (Enoxaparin 20-40mg, Dalteparin 2500-5000IU), Fondaparinux 2.5mg, Βαρφαρίνη σε προσαρμοσμένη δόση και προφυλακτική δόση NOAC (Apixaban 2.5mg και Rivaroxaban 10mg)

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Για κάθε μελέτη όλα τα κλινικά αποτελέσματα καθώς και οι επιπλοκές συνοψίζονται ως n , το σύνολο του πληθυσμού ως N και υπολογίζεται και το εκατοστιαίο κλάσμα (%). Η ανάλυση των δεδομένων χωρίστηκε σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία, εξετάζουμε την αποτελεσματικότητα και τις επιπλοκές των Νεότερων από του στόματος Αντιπηκτικών (DOACs) καθώς και της Ασπιρίνης σε σχέση με τις χαμηλού μοριακού βάρους Ηπαρίνες (LMWH), θέτοντας τις δύο πρώτες κατηγορίες φαρμάκων ως ομάδα ελέγχου (control group). Στη δεύτερη κατηγορία, συγκρίνουμε τα DOACs σε σχέση με την Ασπιρίνη, τους ασθενείς της οποίας ορίζουμε ως ομάδα ελέγχου.

Υπολογίστηκε ο λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio , OR) καθώς και διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% Confidence Interval, 95% CI) για κάθε μελέτη ξεχωριστά καθώς και συνολικά. Στην πρώτη κατηγορία: όταν η τιμή του OR είναι μεγαλύτερη του 1 ($OR > 1$), μας δείχνει ότι ασθενείς που έχουν λάβει χαμηλού μοριακού βάρους Ηπαρίνη (LMWH) έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν κάποια επιπλοκή από τους ασθενείς που ανήκουν στην ομάδα ελέγχου (DOACs, Ασπιρίνη). Όταν $OR < 1$, τότε οι ασθενείς που λαμβάνουν LMWH έχουν μικρότερη πιθανότητα από τους ασθενείς στις ομάδες ελέγχου για παρουσίαση επιπλοκών. Όταν $OR = 1$, τότε οι δύο ομάδες έχουν τις ίδιες πιθανότητες.

Όσον αφορά τη δεύτερη κατηγορία της μελέτης, δηλαδή τη σύγκριση ανάμεσα σε NOACs και Ασπιρίνη, εφόσον έχουμε ορίσει ως ομάδα ελέγχου τους ασθενείς που λαμβάνουν Ασπιρίνη, τότε $OR > 1$ σημαίνει μεγαλύτερη πιθανότητα για τους ασθενείς που λαμβάνουν NOACs να παρουσιάσουν κάποια επιπλοκή σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν Ασπιρίνη, $OR < 1$ σημαίνει μικρότερη πιθανότητα και $OR = 1$ σημαίνει ίδια πιθανότητα.

Πραγματοποιήθηκε δοκιμασία χ^2 για τον καθορισμό της ομοιογένειας των μελετών. Υπολογίστηκε ο δείκτης I^2 καθώς και η p-value. Όταν $p < 0.05$ υπάρχει στατιστική σημαντικότητα, ενώ όταν $p > 0.05$ τότε το αποτέλεσμα δεν θεωρείται στατιστικά σημαντικό. Όλα τα δεδομένα καταγράφηκαν και οργανώθηκαν χρησιμοποιώντας το Microsoft Office Excel 365, ενώ οι όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το Meta – Mar v2.7.0.

		LMWH			DOACs					
Μελέτη	n	N	%	n	N	%	Odds ratio	L 95%CI	U 95%CI	P
Senay (2109)	9	1374	0,6	7	858	0,8	0,8	0,2974	2,1603	0,6619
Kasina (2019)	108	26881	0,4	8	5752	0,1	2,8964	1,4116	5,9428	0,0037
Ni Cheallaigh (2020)	10	961	1,04	8	1212	0,66	1,5825	0,6222	4,0254	0,3352
Ligu (2020)	3	26	12	2	26	8	1,5652	0,2392	10,2414	0,6402
Yhim (2017)	1220	68834	1,77	628	69702	0,9	1,9846	1,8014	2,1864	<0,0001
Combined							1.98	1.797	2.171	<0,0001

Homogeneity: $I^2=12,1\%$, $Chi^2=4.553$

Πίνακας 4: Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE). Σύγκριση μεταξύ ΧΜΒΗ (LMWH) και νεότερων αντιπηκτικών (DOACs).

		LMWH			DOACs					
Μελέτη	n	N	%	n	N	%	Odds ratio	L 95% CI	U 95% CI	P
Bala (2019)	89	3377	3	27	1558	2	1,5349	0,9936	2,371	0,0535
Senay (2109)	2	1374	0,1	1	858	0,1	1,2493	0,1131	13,7987	0,8559
Kasina (2019)	170	26881	0,6	17	5752	0,3	2,1471	1,3031	3,5377	0,0027
Rahman (2020)	0	80	0	8	80	10	0,053	0,003	0,9342	0,0448
King (2016)	20	253	8,1	10	253	4,1	2,0858	0,9561	4,5506	0,0647
Ni Cheallaigh (2020)	5	961	0,52	4	1212	0,33	1,5795	0,423	5,8982	0,4965
Ligu (2020)	12	26	47	7	26	26,1	2,3265	0,7294	7,4212	0,1537
Yhim (2017)	1218	68834	1,77	390	69702	0,56	3,2014	2,855	3,5899	<0,0001
Συνολικά							2.94	2.646	3.272	<0,0001

Homogeneity: $I^2=67.8\%$, $Chi^2=21.76$

Πίνακας 5: Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT). Σύγκριση μεταξύ ΧΜΒΗ (LMWH) και νεότερων αντιπηκτικών (DOACs).

		LMWH			DOACs					
Μελέτη	N	N	%	n	N	%	Odds ratio	L 95% CI	U 95% CI	P
Bala (2019)	16	3377	0,4	8	1558	0,6	0,9223	0,3939	2,1598	0,8523
Senay (2109)	4	1374	0,3	3	858	0,3	0,8321	0,1858	3,7271	0,8101
King (2016)	2	253	0,8	1	253	0,4	2,008	0,1809	22,2864	0,5702
Ni Cheallaigh (2020)	5	961	0,52	4	1212	0,33	1,5795	0,423	5,8982	0,4965
Ligu (2020)	3	26	13	3	26	13	1	0,1824	5,4822	1
Yhim (2017)	695	68834	1	230	69702	0,33	3,0809	2,6531	3,5776	<0,0001
Συνολικά							2,886	2,498	3,337	<0,0001

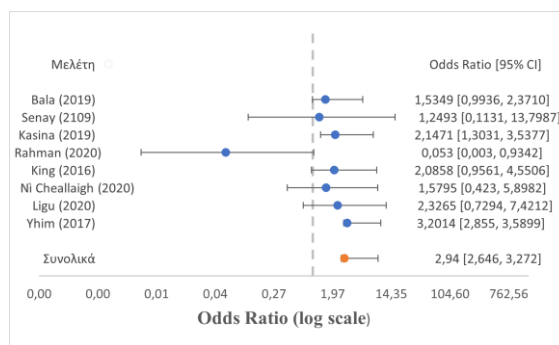
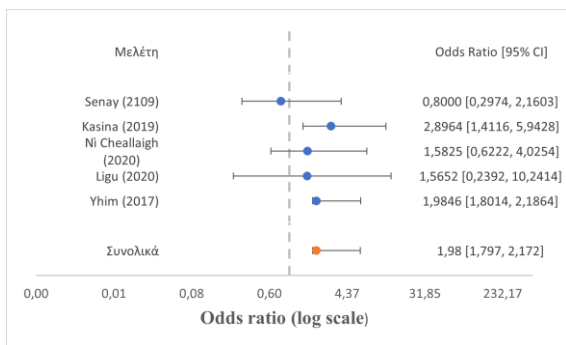
Homogeneity: $I^2=60.5\%$, $Chi^2=12.664$

Πίνακας 6: Πνευμονική εμβολή (PE). Σύγκριση μεταξύ ΧΜΒΗ (LMWH) και νεότερων αντιπηκτικών (DOACs).

Μελέτη	LMWH			DOACs			Odds ratio	L 95% CI	U 95% CI	P
	n	N	%	n	N	%				
Bala (2019)	50	3377	1	21	1558	1	1,0999	0,6584	1,8377	0,716
Senay (2109)	400	1374	28,5	288	858	33,1	0,8128	0,6766	0,9764	0,0267
Συνολικά							0,84	0,708	1,0	0,049549

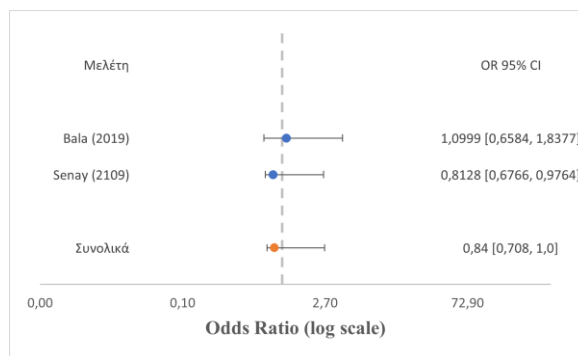
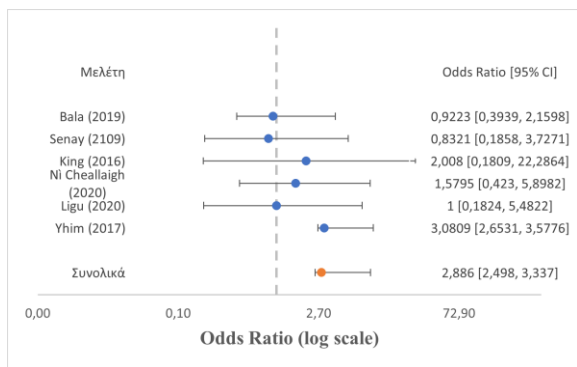
Homogeneity: $I^2=15.5\%$, $Chi^2=1.184$

Πίνακας 7: Μικρή αιμορραγία από το τραύμα. Σύγκριση μεταξύ XMBH (LMWH) και νεότερων αντιπηκτικών (NOACs).



Γράφημα 1: Δασόγραμμα (Forest plot) θρομβοεμβολικής νόσου (VTE), μεταξύ XMBH και DOACs

Γράφημα 2: Δασόγραμμα (Forest plot) εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT), μεταξύ XMBH και DOACs



Γράφημα 3: Δασόγραμμα (Forest plot) πνευμονικής εμβολής (PE), μεταξύ XMBH και DOACs

Γράφημα 4: Δασόγραμμα (Forest plot) μικρής αιμορραγίας, μεταξύ XMBH και DOACs

Πέντε μελέτες μας παρείχαν δεδομένα σχετικά με την φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (VTE) σε ασθενείς που λάμβαναν XMB Ηπαρίνες (LMWH) σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Ασθενείς που λάμβαναν LMWH είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για VTE σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν DOACs (OR=1,98[1,797, 2,172], $P<0.0001$). Όσον αφορά την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, αντλώντας δεδομένα από οχτώ μελέτες, βρέθηκε ότι και πάλι ασθενείς που λάμβαναν LMWH είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν θρόμβωση σε σχέση με αυτούς που λαμβάναν DOACs (OR=2.94[2.646, 3.272], $P<0.0001$).

Σε έξι μελέτες που μας παρείχαν δεδομένα σχετικά με περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής (PE), οι ασθενείς που λαμβάναν LMWH είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν πνευμονική

εμβολή από αυτούς που λαμβάναν DOACs (OR=2.886[2.498, 3.337], P<0.0001). Δύο μελέτες μας παρείχαν δεδομένα για μικρές αιμορραγίες από το τραύμα, όχι απειλητικές για τη ζωή. Ασθενείς που λαμβάναν LMWH είχαν μικρότερη πιθανότητα να υποστούν κάποιο επεισόδιο σε σχέση με αυτούς που λαμβάναν DOACs (OR=0.84[0.708, 1.0], P=0.049549)

	LMWH			Aspirin						
Μελέτη	n	N	%	n	N	%	Odds ratio	L 95%CI	U 95%CI	P
Cafri (2017)	134	13318	1,02	28	5124	1,14	1,8498	1,2294	2,7833	0,0032
Ni Cheallaigh (2020)	10	961	1,04	36	3460	1,04	1,0001	0,4945	2,0227	0,9997
Yhim (2017)	1220	68834	1,77	454	28176	1,6	1,1018	0,9883	1,2282	0,0804
Combined							1.14	1,025	1,261	0.015465

Homogeneity: I²=66.1%, Chi²=5.901

Πίνακας 8: Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE). Σύγκριση μεταξύ XMBH (LMWH) και Ασπιρίνης.

	LMWH			Aspirin						
Μελέτη	n	N	%	n	N	%	Odds ratio	L 95%CI	U 95%CI	P
Bala (2019)	89	3377	3	11	649	2	1,57	0,8344	2,954	0,162
Cafri (2017)	82	13318	0,62	27	5124	0,52	1,1695	0,7562	1,8088	0,4816
Ni Cheallaigh (2020)	5	961	0,52	17	3460	0,49	1,0559	0,3886	2,8695	0,915
Paudel (2019)	0	90	0	2	90	2,22	0,1956	0,0093	4,1319	0,2944
Yhim (2017)	1218	68834	1,77	231	28176	0,82	2,1792	1,8919	2,51	<0,0001
Συνολικά							2	1.756	2.279	<0.0001

Homogeneity: I²=64.0%, Chi²=11.099

Πίνακας 9: Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT). Σύγκριση μεταξύ XMBH (LMWH) και Ασπιρίνης.

	LMWH			Aspirin						
Μελέτη	n	N	%	n	N	%	Odds ratio	L 95%CI	U 95%CI	P
Bala (2019)	16	3377	0,4	9	649	1,7	0,3385	0,1489	0,7694	0,0097
Cafri (2017)	68	13318	0,52	37	5124	0,73	0,7056	0,4722	1,0544	0,0889
Ni Cheallaigh (2020)	5	961	0,52	19	3460	0,55	0,9472	0,3528	2,5434	0,9143
Paudel (2019)	0	90	0	1	90	1,11	1	0,0196	50,9484	1
Yhim (2017)	695	68834	1	222	28176	0,79	1,2843	1,1035	1,4948	0,0012
Συνολικά							1.1401	0.995	1.313	0.058196

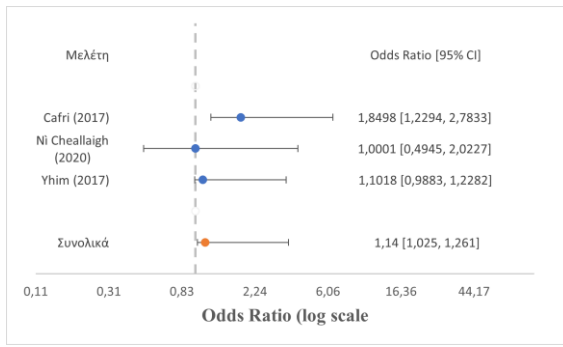
Homogeneity: I²=75.9%, Chi²=16.617

Πίνακας 10: Πνευμονική εμβολή (PE). Σύγκριση μεταξύ XMBH (LMWH) και Ασπιρίνης.

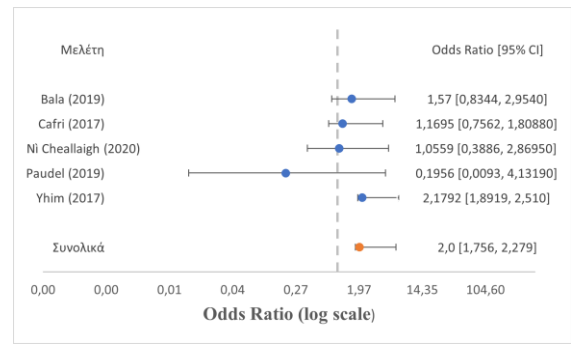
	LMWH			Aspirin						
Μελέτη	n	N	%	n	N	%	Odds ratio	L 95%CI	U 95%CI	P
Bala (2019)	50	3377	1	11	649	2	0,8717	0,4513	1,6835	0,6825
Paudel (2019)	47	90	52,22	17	90	18,89	4,6936	2,4003	9,1777	<0,0001
Συνολικά							1.99	1.245	3.185	0.004055

Homogeneity: I²=91.9%, Chi²=12.332

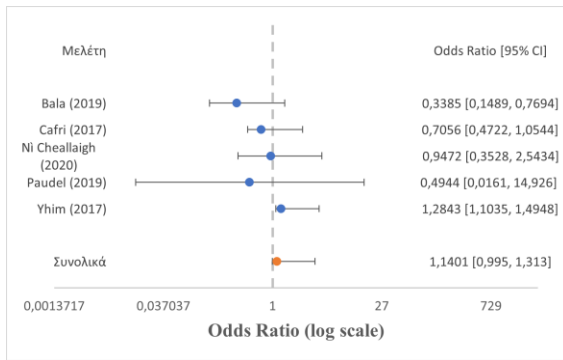
Πίνακας 11: Μικρή αιμορραγία από το τραύμα. Σύγκριση μεταξύ XMBH (LMWH) και Ασπιρίνης.



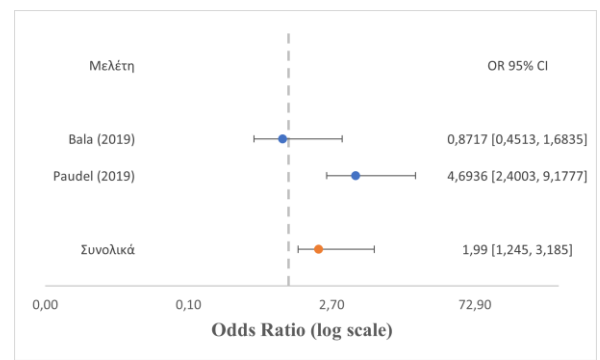
Γράφημα 5: Δασόγραμμα (Forest plot) θρομβοεμβολικής νόσου VTE, μεταξύ ΧΜΒΗ και Ασπιρίνης



Γράφημα 6: Δασόγραμμα (Forest plot) εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT), μεταξύ ΧΜΒΗ και Ασπιρίνης



Γράφημα 7: Δασόγραμμα (Forest plot) πνευμονικής εμβολής (PE), μεταξύ ΧΜΒΗ και Ασπιρίνης



Γράφημα 8: Δασόγραμμα (Forest plot) μικρής αιμορραγίας, μεταξύ ΧΜΒΗ και Ασπιρίνης

Τρεις μελέτες μας παρείχαν δεδομένα σχετικά με την φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (VTE) σε ασθενείς που λάμβαναν ΧΜΒ Ηπαρίνες (LMWH) σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν Ασπιρίνη. Ασθενείς που λάμβαναν LMWH είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για VTE σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν Ασπιρίνη (OR=1.14[1.025, 1.261], P=0.015465). Όσον αφορά την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, σε δεδομένα πέντε μελετών, βρέθηκε ότι και πάλι ασθενείς που λάμβαναν LMWH είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν θρόμβωση σε σχέση με αυτούς που λαμβάναν Ασπιρίνη (OR=2.0[1.756, 2.279], P<0.0001).

Σε πέντε μελέτες που μας παρείχαν δεδομένα σχετικά με τις περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής (PE), οι ασθενείς που λαμβάναν LMWH είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν πνευμονική εμβολή από αυτούς που λαμβάναν Ασπιρίνη (OR=1.1401[0.995, 1.313], P=0.058196) ωστόσο δεν είναι στατιστικά σημαντικό (P>0.05). Δύο μελέτες μας παρείχαν δεδομένα για μικρές αιμορραγίες από το τραύμα, όχι απειλητικές για τη ζωή. Ασθενείς που λαμβάναν LMWH είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν κάποιο επεισόδιο σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν Ασπιρίνη (OR=1,99[1,245, 3.185], P=0.004055).

	DOACs			ASPIRIN						
Μελέτη	n	N	%	n	N	%	Odds ratio	L 95% CI	U 95% CI	P
Anderson (2018)	12	1717	0,69	11	1707	0,65	1,0852	0,4775	2,4661	0,8453
Ni Cheallaigh (2020)	8	1212	0,66	36	3460	1,04	0,632	0,2929	1,3634	0,2421
Kim (2019)	13	2071	0,6	33	2071	1,6	0,3901	0,2047	0,7433	0,0042
Yhim (2017)	628	69702	0,9	454	28176	1,6	0,5552	0,4916	0,6269	<0,0001
Combined							0,56	0,496	0,627	<0,0001

Homogeneity: $I^2=21,3\%$, $Chi^2=3,813$

Πίνακας 12: Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE). Σύγκριση μεταξύ νεότερων αντιπηκτικών (DOACs) και Ασπιρίνης.

	DOACs			ASPIRIN						
Μελέτη	n	N	%	n	N	%	Odds ratio	L 95% CI	U 95% CI	P
Bala (2019)	27	1558	2	11	649	2	1,0229	0,5043	2,0746	0,95
Anderson (2018)	6	1717	0,35	6	1707	0,35	0,9942	0,32	3,0886	0,9919
Ni Cheallaigh (2020)	4	1212	0,33	17	3460	0,49	0,6706	0,2252	1,997	0,473
Kim (2019)	10	2071	0,5	27	2071	1,3	0,3673	0,1773	0,7608	0,007
Yhim (2017)	390	69702	0,56	231	28176	0,82	0,6807	0,5781	0,8015	<0,0001
Συνολικά							0,69	0,595	0,805	<0,0001

Homogeneity: $I^2=0,0\%$, $Chi^2=1,866$

Πίνακας 13: Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT). Σύγκριση μεταξύ νεότερων αντιπηκτικών (DOACs) και Ασπιρίνης.

	DOACs			ASPIRIN						
Μελέτη	n	N	%	n	N	%	Odds ratio	L 95% CI	U 95% CI	P
Bala (2019) []	8	1558	0,6	9	649	1,7	0,367	0,141	0,9555	0,0401
Anderson (2018) []	6	1717	0,37	5	1707	0,37	1,1937	0,3636	3,9188	0,7703
Ni Cheallaigh (2020) []	4	1212	0,33	19	3460	0,55	0,5997	0,2036	1,7663	0,3535
Yhim (2017) []	230	69702	0,33	222	28176	0,79	0,4169	0,3465	0,5016	<0,0001
Συνολικά							0,4301	0,359	0,512	<0,0001

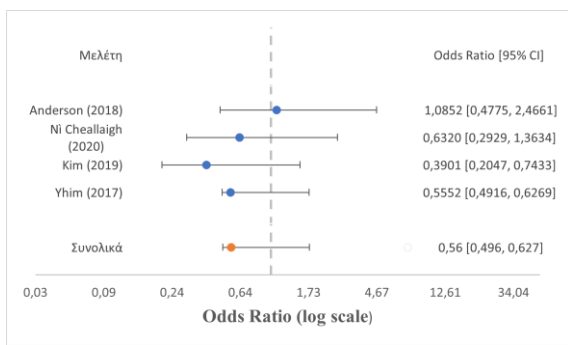
Homogeneity: $I^2=12,0\%$, $Chi^2=3,411$

Πίνακας 14: Πνευμονική εμβολή (PE). Σύγκριση μεταξύ νεότερων αντιπηκτικών (DOACs) και Ασπιρίνης.

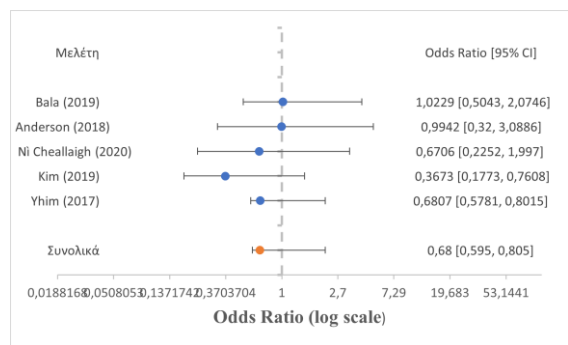
	DOACs			ASPIRIN						
Μελέτη	n	N	%	n	N	%	Odds ratio	L 95% CI	U 95% CI	P
Bala (2019)	21	1558	1	11	649	2	0,7925	0,3799	1,6532	0,5352
Anderson (2018)	12	1717	0,69	14	1707	0,82	0,8511	0,3925	1,8455	0,6831
Συνολικά							0,82	0,481	1,397	0,46495

Homogeneity: $I^2=0,0\%$, $Chi^2=0,017$

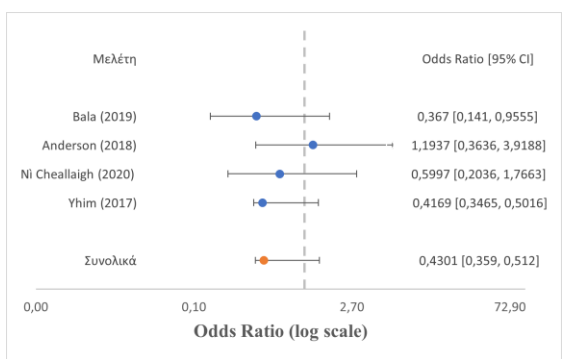
Πίνακας 15: Μικρή αιμορραγία από το τραύμα. Σύγκριση μεταξύ νεότερων αντιπηκτικών (DOACs) και Ασπιρίνης.



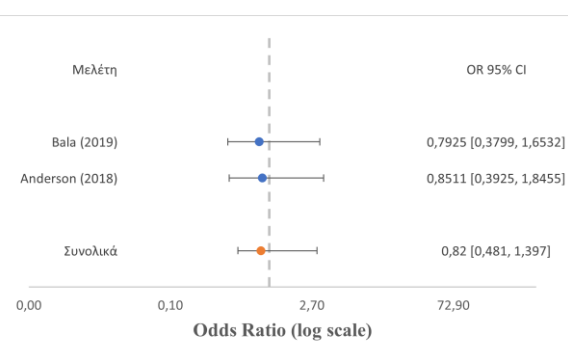
Γράφημα 9: Δασόγραμμα (Forest plot) θρομβοεμβολικής νόσου VTE, μεταξύ DOACs και Ασπιρίνης



Γράφημα 10: Δασόγραμμα (Forest plot) εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT), μεταξύ DOACs και Ασπιρίνης



Γράφημα 11: Δασόγραμμα (Forest plot) πνευμονικής εμβολής (PE), μεταξύ DOACs και Ασπιρίνης



Γράφημα 12: Δασόγραμμα (Forest plot) μικρής αιμορραγίας, μεταξύ DOACs και Ασπιρίνης.

Τέσσερις μελέτες μάς παρείχαν δεδομένα σχετικά με την φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (VTE) σε ασθενείς που λάμβαναν DOACs σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν Ασπιρίνη. Ασθενείς που λάμβαναν DOACs είχαν μικρότερη πιθανότητα για VTE σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν Ασπιρίνη (OR=0.56[0.496, 0.627], P<0.0001). Όσον αφορά την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, αντλώντας δεδομένα από πέντε μελέτες, βρέθηκε ότι ασθενείς που λάμβαναν DOACs είχαν μικρότερη πιθανότητα να υποστούν θρόμβωση σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν Ασπιρίνη (OR=0.68[0.595, 0.805], P<0.0001).

Σε τέσσερις μελέτες που μάς παρείχαν δεδομένα σχετικά με περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής (PE), οι ασθενείς που λαμβάναν DOACs είχαν μικρότερη πιθανότητα να υποστούν πνευμονική εμβολή από αυτούς που λαμβάναν Ασπιρίνη (OR=0.43[0.359, 0.512], P<0.0001). Δύο μελέτες μας παρείχαν δεδομένα για μικρές αιμορραγίες, όχι απειλητικές για τη ζωή. Ασθενείς που λαμβάναν DOACs είχαν μικρότερη πιθανότητα να υποστούν κάποιο επεισόδιο σε σχέση με αυτούς που λαμβάναν Ασπιρίνη (OR=0.82[0.481, 1.397], P=0.46495), ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό δεν είναι στατιστικά σημαντικό (P>0,05).

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε την αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων που χορηγήθηκαν ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου. Συγκεκριμένα εξετάσαμε την αποτελεσματικότητα ως προς την εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (VTE), εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (DVT) και πνευμονικής εμβολής (PE). Έτσι, οι ασθενείς που λαμβάνουν DOACs έχουν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (VTE) μετεγχειρητικά σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν XMB Ηπαρίνη (Πίνακας 4). Επιπλέον, οι ασθενείς που λάμβαναν Ασπιρίνη εμφάνισαν μικρότερες πιθανότητες VTE από αυτούς που λάμβαναν XMB Ηπαρίνες (Πίνακας 8). Τέλος, τα DOACs φαίνεται να έχουν μικρότερο ποσοστό εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν DOACs ή Ασπιρίνη (Πίνακας 12).

Όσον αφορά τις περιπτώσεις εμφάνισης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (σε κάποιες μελέτες γινόταν υπερηχογραφικός έλεγχος των φλεβών των κάτω άκρων των ασθενών, ενώ σε άλλες μελέτες η υποψία και κατά συνέπεια η διάγνωση της νόσου γινόταν με βάση την κλινική εικόνα), βρέθηκε ότι οι ασθενείς που λαμβάναν DOACs είχαν λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης θρόμβωσης σε σχέση τόσο με αυτούς που λαμβάναν XMB Ηπαρίνες (Πίνακας 5) όσο και σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν ασπιρίνη ως μετεγχειρητική αντιθρομβωτική αγωγή (Πίνακας 13). Μάλιστα, η ασπιρίνη βρέθηκε να υπερτερεί έναντι των XMB Ηπαρινών, καθώς οι ασθενείς που τη λάμβαναν παρουσίασαν μικρότερο αριθμό περιπτώσεων εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (Πίνακας 9).

Τελειώνοντας, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών, εξετάζουμε τις περιπτώσεις εμφάνισης πνευμονικής εμβολής (ασυμπτωματικής, σε μεσαίους κλάδους των πνευμονικών αγγείων ή μαζικής πνευμονικής εμβολής, απειλητικής για τη ζωή του ασθενούς). Βρέθηκε ότι τα Νεότερα από του στόματος Αντιπηκτικά (DOACs) προσφέρουν μεγαλύτερη προστασία στους ασθενείς σε σχέση με τις XMB Ηπαρίνες (Πίνακας 6). Και σε σχέση με την Ασπιρίνη τα DOACs υπερτερούν, καθώς οι ασθενείς που τα λάμβαναν μετεγχειρητικά παρουσίαζαν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής (Πίνακας 14). Οι ασθενείς που λαμβάναν Ασπιρίνη είχαν οριακά λιγότερες πιθανότητες να πάθουν πνευμονική εμβολή σε σχέση με αυτούς που λαμβάναν XMBH (Πίνακας 10), ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό δεν είναι στατιστικά σημαντικό ($P < 0.05$ [$P = 0.058196$]).

Προσπαθήσαμε να συλλέξουμε δεδομένα και για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, όμως ο μικρός όγκος των δεδομένων στις προς επεξεργασία μελέτες δεν μας επέτρεψε να προχωρήσουμε σε ανάλυση όλων των παρενεργειών που αναφέραμε παραπάνω. Ως εκ τούτου, αναφορικά με τις παρενέργειες των φαρμάκων, λίγα αλλά επαρκή είναι δεδομένα για τις τρεις

κατηγορίες των αντιπηκτικών που εξετάζουμε και αφορούν την εμφάνιση μικρών αιμορραγιών από το χειρουργικό τραύμα των ασθενών. Οι ασθενείς που λαμβάναν DOACs παρουσιάζουν περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης αιμορραγίας από το τραύμα σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν XMB Ηπαρίνες (Πίνακας 7). Σε σχέση με αυτούς που λαμβάναν Ασπιρίνη, φαίνεται ότι όσοι ασθενείς λαμβάναν DOACs, είχαν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης μικρής αιμορραγίας (Πίνακας 15), χωρίς ωστόσο να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα ($P=0.46495$). Τέλος, ανάμεσα σε ασθενείς που λαμβάναν Ασπιρίνη και σε αυτούς που λάμβαναν XMB Ηπαρίνες, φαίνεται πως όσοι ανήκουν στην ομάδα της ασπιρίνης παρουσιάζουν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης μικρής αιμορραγίας από το τραύμα (Πίνακας 11).

Οι Sun et al, διαχωρίζουν του ασθενείς με βάση τη χειρουργική επέμβαση στην οποία υποβάλλονται (ολική αρθροπλαστική γόνατος, ολική αρθροπλαστική ισχίου) και συγκρίνουν ξεχωριστά τους αναστολείς του παράγοντα Xa και τους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης με τις χαμηλού μοριακού βάρους Ηπαρίνες. Για την ολική αρθροπλαστική του γόνατος, οι αναστολείς του παράγοντα Xa, έχουν μικρότερα ποσοστά θρομβωτικών επεισοδίων (VTE, DVT, PE) σε σχέση με τις XMBH. Οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης έχουν παρόμοια ποσοστά σε σχέση με τις XMBH σε φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (VTE) και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση(DVT), ενώ τα ποσοστά εμφάνισης πνευμονικής εμβολής (PE) είναι μικρότερα. Στην ολική αρθροπλαστική του ισχίου οι αναστολείς του παράγοντα Xa παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης VTE και DVT σε σύγκριση με τις XMBH. Οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης έχουν μικρότερα ποσοστά εμφάνισης VTE, όμως τα ποσοστά είναι ίδια με τις XMBH για DVT και PE. Τα ποσοστά εμφάνισης μικρών αιμορραγιών είναι παρόμοια και για τις τρεις κατηγορίες φαρμάκων τόσο στην ολική αρθροπλαστική γόνατος όσο και στην ολική αρθροπλαστική ισχίου.¹⁴

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των Sun et al με αυτά της δικής μας μελέτης, καταλήγουμε στο κοινό συμπέρασμα ότι τα DOACs, συνολικά, προσφέρουν μεγαλύτερη προστασία από θρομβωτικά επεισόδια σε σχέση με τις XMBH. Ωστόσο φαίνεται ότι στη δικιά μας μελέτη τα DOACs παρουσιάζουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης αιμορραγίας από το χειρουργικό τραύμα συγκριτικά με τις XMBH.¹¹

Οι Gomez-Outes et al δεν διαχωρίζουν τους ασθενείς σε κατηγορίες ανάλογα με το χειρουργείο στο οποίο υποβλήθηκαν και συγκρίνουν ξεχωριστά κάθε κατηγορία νεότερων αντιπηκτικών με την Ενοξαπαρίνη. Έτσι, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που λάμβαναν Rivaroxaban είχαν μικρότερη πιθανότητα να παρουσιάσουν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε σχέση με αυτούς που λαμβάναν Ενοξαπαρίνη. Αντίθετα, αυτοί που λάμβαναν Dabigatran ή Apixaban είχαν τα ίδια ποσοστά εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου με την ομάδα ασθενών στους οποίους χορηγούνταν Ενοξαπαρίνη. Η πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγίας είναι μικρότερη με Rivaroxaban

και Arixaban σε σχέση με την Ενοξαπαρίνη, ενώ οι ασθενείς που λαμβάνουν Dabigatran έχουν την ίδια πιθανότητα εμφάνισης μικρών αιμορραγιών με τους ασθενείς που λαμβάνουν Ενοξαπαρίνη.¹⁵

Τα αποτελέσματα μας, έρχονται να επιβεβαιώσουν εν μέρει τα αποτελέσματα των Gomez-Outes et al ως προς την αποτελεσματικότητα των DOACs, καθώς παρουσιάζεται μια υπεροχή των νεότερων αντιπηκτικών απέναντι στις ΧΜΒΗ, σε εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι πιθανότητες εμφάνισης αιμορραγίας και στη δική μας μελέτη είναι λιγότερες με τα DOACs σε σχέση με τις ΧΜΒΗ.

Οι Wang et al σε μια διαδικτυακή μετα-ανάλυση παρουσιάζουν τόσο την Ασπιρίνη όσο και το Arixaban ως ιδανικά φάρμακα για αντιθρομβωτική αγωγή μετά από χειρουργείο αρθροπλαστικής λόγω των χαμηλών ποσοστών εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων όσο και εμφάνισης αιμορραγιών (μεγάλων ή μικρών, σχετικών ή όχι με το χειρουργείο). Παρόλα αυτά δεν συγκρίνουν τα δύο σκευάσματα μεταξύ τους. Στη μελέτη μας επιβεβαιώνουμε τους Wang et al ως προς την αποτελεσματικότητα των ανωτέρω φαρμάκων, όμως η πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγιών είναι μικρότερη με την Ασπιρίνη και μεγαλύτερη με τα DOACs σε σχέση με τις ΧΜΒΗ.¹⁶

Το 2016, οι Wilson et al, πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση της χορήγησης της Ασπιρίνης σε σύγκριση με άλλες αντιθρομβωτικές θεραπείες μετά από ολική ισχίου ή γόνατος. Εκεί δε βρέθηκε πως η Ασπιρίνη παρουσιάζει διαφορές σε αποτελεσματικότητα σε σχέση με τις ΧΜΒ Ηπαρίνες, όσον αφορά τη θρομβοεμβολική νόσο σε ολικές αρθροπλαστικές γόνατος. Όμως, φαίνεται η Ασπιρίνη να σχετίζεται με περισσότερα επεισόδια ασυμπτωματικής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε σχέση με το Rivaroxaban.¹⁷ Αντίθετα, η Ασπιρίνη στη μελέτη μας φαίνεται πως είναι πιο αποτελεσματική και οι ασθενείς που τη λαμβάναν παρουσιάζουν λιγότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια από αυτούς που λαμβάναν ΧΜΒΗ. Τέλος και στις δύο μελέτες φαίνεται η υπεροχή των DOACs απέναντι στην Ασπιρίνη ως αποτελεσματική θρομβοπροφύλαξη μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς, οι οποίοι και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη. Πρώτον, τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά εξετάζονται σαν μια ενιαία κατηγορία και όχι ως δύο διαφορετικές (αναστολείς του παράγοντα Χα και άμεσοι αναστολείς της Θρομβίνης), ή ακόμα και ως κάθε φαρμακευτικό σκεύασμα ξεχωριστά (Dabigatran, Rivaroxaban, Arixaban). Οι ΧΜΒ Ηπαρίνες περιλαμβάνουν κυρίως την Ενοξαπαρίνη, αλλά και όλες τις υπόλοιπες κατηγορίες ΧΜΒΗ (Τινζαπαρίνη, Φραξιπαρίνη κλπ). Επιπλέον υπάρχουν διαφορές όσον αφορά τη δοσολογία των φαρμάκων ανάμεσα στις μελέτες. Για παράδειγμα η δοσολογία της Ενοξαπαρίνης ποικίλλει από 30mg, 40mg, ή ακόμη και 2x30mg, ενώ η Ασπιρίνη κυμαίνεται από 80 έως 325mg. Η χρονική διάρκεια της θεραπείας μπορεί σε κάποιες μελέτες να είναι δεκατέσσερις ημέρες και σε άλλες να φθάνει τις έξι εβδομάδες. Η χρονική διάρκεια της θεραπείας μπορεί να διαφέρει ανάμεσα στην ολική ισχίου και γόνατος, ακόμη κι εντός της ίδιας μελέτης. Τέλος, όσον αφορά τη μικρή αιμορραγία από

το χειρουργικό τραύμα, οι περιορισμοί συνίστανται στο ότι δεν ξέρουμε αν χορηγήθηκαν σκευάσματα όπως το Τρανεξαμικό Οξύ κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, ενώ ιδιαίτερα όσον αφορά την ολική αρθροπλαστική γόνατος, δεν γνωρίζουμε αν το χειρουργείο πραγματοποιήθηκε με χρήση ή όχι ίσχαιμης περίδεσης.

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Ανακεφαλαιώνοντας, βρέθηκε ότι τα DOACs είναι πιο αποτελεσματικά σε σχέση με την Ασπιρίνη, και τις XMBH ως αντιθρομβωτική αγωγή. Ασθενείς που λαμβάνουν DOACs, έχουν μικρότερη πιθανότητα να παρουσιάσουν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή, σε σχέση τόσο με τις χαμηλού μοριακού βάρους Ηπαρίνες όσο και με την Ασπιρίνη. Επιπλέον, και η Ασπιρίνη φαίνεται να προστατεύει περισσότερο από θρομβώσεις σε σχέση με τις XMBH, καθώς οι ασθενείς που λάμβαναν Ασπιρίνη είχαν μικρότερο ποσοστό εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής (ωστόσο το αποτέλεσμα για την πνευμονική εμβολή δεν είναι στατιστικά σημαντικό ($P=0.058196$) σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν XMBH.

Αναφορικά με τις επιπλοκές, λόγω του μικρού αριθμού των δεδομένων, δεν κατέστη δυνατό να μελετηθούν όλες οι κατηγορίες. Στην κατηγορία που επαρκούσαν τα δεδομένα, δηλαδή στην εμφάνιση μικρής αιμορραγία από το τραύμα, φαίνεται ότι τα DOACS ευθύνονται για περισσότερες αιμορραγίες σε σχέση με τις XMB Ηπαρίνες. Οι πιθανότητες εμφάνισης αιμορραγίας σε ασθενείς που λάμβαναν τα DOACS είναι μικρότερες σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν Ασπιρίνη, ωστόσο το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό ($P=0.46495$). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που λάμβαναν Ασπιρίνη παρουσίαζαν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης μικρής αιμορραγίας από το τραύμα σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν XMB Ηπαρίνες.

Συνοψίζοντας, τόσο τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά όσο και η Ασπιρίνη είναι το ίδιο, αν όχι και πιο αποτελεσματικά φάρμακα, σε σχέση με τις XMB Ηπαρίνες στη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου στην ορθοπαιδική.

Βιβλιογραφία

- [1] **Dailiana Z.H. et al.** “Patient-reported quality of life after primary major joint arthroplasty: a prospective comparison of hip and knee arthroplasty”, *BMC Musculoskelet Disord.*, 2015;16:366.
- [2] **Falck-Ytter Y. et al.** “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;14: e278Se325S.
- [3] **Giordano N.J. et al.** “Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism”, *Tech Vasc Interv Radiol.*, 2017 Sep;20(3):135-140.
- [4] **Suen K. et al.** “Low-Molecular-Weight Heparin and the Relative Risk of Surgical Site Bleeding Complications: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Venous Thromboprophylaxis in Patients After Total Joint Arthroplasty”, *J Arthroplasty.*, 2017 Sep;32(9):2911-2919.e6.
- [5] **Salásek M. et al.** “Heparin-Induced Thrombocytopenia after Total Knee Replacement”, *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.*, 2020;87(2):129-133.
- [6] **Adam S.S. et al.** “Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review”, *Ann Intern Med.*, 2013 Aug 20;159(4):275-84.
- [7] **Hao C. et al.** “Low molecular weight heparins and their clinical applications,” *Prog Mol Biol Transl Sci.*, 2019;163:21-39.
- [8] **Mistry D.A. et al.** “A Systematic Review on the Use of Aspirin in the Prevention of Deep Vein Thrombosis in Major Elective Lower Limb Orthopedic Surgery: An Update from the Past 3 Years”, *Surg J (N Y).*, 2017;3(4):e191-e196.
- [9] **Julia S. et al.** “Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide”, *Eur Cardiol.*, 2017;12(1):40-45.
- [10] **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** “Prevention and management of venous thromboembolism”, *SIGN publication*, no. 122. Edinburgh: SIGN; 2010.
- [11] **American Academy of Orthopaedic Surgeons.** “Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. Evidence-based guidelines and evidence report”, http://www.aaos.org/research/guidelines/VTE/VTE_full_guideline.pdf (date last accessed 11 April 2017).

- [12] **National Institute for Health and Clinical Excellence.** “Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism”, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>, Last accessed April 5, 2018.
- [13] **Weitz J.I. et al.** “Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty: The FOXTROT Randomized Clinical Trial”, *JAMA.*, 2020 Jan 14;323(2):130-139.
- [14] **Sun G. et al.** “Factor Xa Inhibitors and Direct Thrombin Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis After Total Hip or Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *The Journal of Arthroplasty.*, 2019 Apr;34(4):789-800.e6.
- [15] **Gómez-Outes A. et al.** “Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons”, *BMJ.*, 2012 Jun 14;344:e3675.
- [16] **Wang Z. et al.** “Effectiveness and tolerability of anticoagulants for thromboprophylaxis after major joint surgery: a network meta-analysis”, *Cell Physiol Biochem.*, 2017;42(5):1999-2020
- [17] **Wilson D.G. et al.** “Systematic review of aspirin for thromboprophylaxis in modern elective total hip and knee arthroplasty”, *Bone Joint J.*, 2016 Aug;98-B(8):1056-61.
- [18] **Bala A. et al.** Venous thromboprophylaxis after total hip arthroplasty: aspirin, warfarin, enoxaparin, or factor Xa inhibitors? *Hip Int.* 2020 Sep;30(5):564-571.
- [19] **Bautista M. et al.** “Thromboprophylaxis for Hip Revision Arthroplasty: Can We Use the Recommendations for Primary Hip Surgery? A Cohort Study”. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:1076029618820167.
- [20] **Highcock A.J. et al.** “A Prospective Cohort Comparative Study of Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban Oral Thromboprophylaxis in 2431 Hip and Knee Arthroplasty Patients: Primary Efficacy Outcomes and Safety Profile”. *J Arthroplasty.* 2020 Nov;35(11):3093-3098.
- [21] **Senay A. et al.** “Incidence of symptomatic venous thromboembolism in 2372 knee and hip replacement patients after discharge: data from a thromboprophylaxis registry in Montreal, Canada”. *Vasc Health Risk Manag.* 2018 May 8;14:81-89.
- [22] **Anderson D.R. et al.** “Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty”. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):699-707.
- [23] **Cafri G. et al.** “Comparative Effectiveness and Safety of Drug Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Total Knee Arthroplasty”. *J Arthroplasty.* 2017 Nov;32(11):3524-3528.e1.

- [24] **Intiyanaravut T. et al.** “Enoxaparin versus No Anticoagulation Prophylaxis after Total Knee Arthroplasty in Thai Patients: A Randomized Controlled Trial”. *J Med Assoc Thai.* 2017 Jan;100(1):42-9.
- [25] **Rondon A.J. et al.** “The Use of Aspirin for Prophylaxis Against Venous Thromboembolism Decreases Mortality Following Primary Total Joint Arthroplasty”. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Mar 20;101(6):504-513.
- [26] **Kasina P. et al.** “Postoperative Thromboprophylaxis with New Oral Anticoagulants is Superior to LMWH in Hip Arthroplasty Surgery: Findings from the Swedish Registry”. *Clin Orthop Relat Res.* 2019 Jun;477(6):1335-1343.
- [27] **Baumgartner C. et al.** “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.
- [28] **Rahman W.A. et al.** “Incidence of silent venous thromboembolism after total hip arthroplasty: A comparison of rivaroxaban and enoxaparin”. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2020 Jan-Apr;28(2):2309499020938865.
- [29] **Ghosh A. et al.** “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.
- [30] **King D.A. et al.** “Apixaban versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism following total knee arthroplasty: a single-centre, single-surgeon, retrospective analysis”. *Intern Med J.* 2016 Sep;46(9):1030-7.
- [31] **Mayer A. et al.** “A comparison of apixaban and dabigatran etexilate for thromboprophylaxis following hip and knee replacement surgery”. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017 Jun;137(6):797-803.
- [32] **Ní Cheallaigh S. et al.** “Aspirin compared to enoxaparin or rivaroxaban for thromboprophylaxis following hip and knee replacement”. *Int J Clin Pharm.* 2020 Jun;42(3):853-860.
- [33] **Feldstein M.J. et al.** “A Comparison of Two Dosing Regimens of ASA Following Total Hip and Knee Arthroplasties”. *J Arthroplasty.* 2017 Sep;32(9S): S157-S161.
- [34] **Fallaha M.A. et al.** “Safety and efficacy of a new thromboprophylaxis regiment for total knee and total hip replacement: a retrospective cohort study in 265 patients”. *Patient Saf Surg.* 2018 Aug 14; 12:22.
- [35] **Almegren M.O. et al.** “Venous thromboembolism after total knee and hip arthroplasty. A retrospective study”. *Saudi Med J.* 2018 Nov;39(11):1096-1101.
- [36] **Ligu L. et al.** “Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty”. *IJOS.* 2020;6(3): 90-95.

- [37] **Loganathan V. et al.** “Efficacy and safety of rivaroxaban thromboprophylaxis after arthroplasty of the hip or knee: retrospective cohort study”. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016 Sep;98(7):507-15.
- [38] **Ogonda L. et al.** “Aspirin for thromboprophylaxis after primary lower limb arthroplasty: early thromboembolic events and 90-day mortality in 11,459 patients”. *Bone Joint J.* 2016 Mar;98-B(3):341-8.
- [39] **Kim H.A. et al.** “Clinical outcomes and risk factors of thromboprophylaxis with rivaroxaban versus aspirin in patients undergoing hip arthroplasty in low-incidence population: A nationwide study in Korea”. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019 Apr;28(4):507-514.
- [40] **Paudel S. et al.** “Efficacy and safety of Aspirin plus intermittent pneumatic compression device as thromboprophylaxis after total hip arthroplasty: prospective randomized control trial”. *Acta Orthop. Belg.*, 2020, 86 e-supplement 1, 109-116.
- [41] **Mula V. et al.** “Venous thromboembolism rates after hip and knee arthroplasty and hip fractures”. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Feb 12;21(1):95.
- [42] **Yhim H.Y. et al.** “Pharmacological thromboprophylaxis and its impact on venous thromboembolism following total knee and hip arthroplasty in Korea: A nationwide population-based study”, *PLoS One* 2017 May 24;12(5): e0178214.