

Dabigatran és enoxaparin használata során nyert tapasztalataink csípőprotézis beültetését követően

DR. GOMBÁR CSABA¹, DR. GÁLITY HRISTIFOR¹, DR. GYÓRFI GYULA²,
DR. SOHÁR GELLÉRT¹, DR. SISÁK KRISZTIÁN¹, DR. TÓTH KÁLMÁN¹

Érkezett: 2014. december 22.

DOI: 10.21755/MTO.2015.058.0001.005

ÖSSZEFOGLALÁS

Egyre gyakrabban alkalmazzák elektív csípőprotézis beültetés után a szájon keresztül adható tromboprofilaktikus szereket. Klinikai vizsgálatok szerint az új direkt trombin inhibitor dabigatran etexilát tromboprofilaktikus hatékonysága és major vérzéses szövődmény rátája megegyezik a kis molekulású heparinok csoportjába tartozó enoxaparinéval. A szerzők célja a klinikai vizsgálatok során a minor vérzéses szövődmények és a sebgyógyulást befolyásoló tényezők részletes vizsgálata dabigatran és enoxaparin használatakor. Elektív cementes csípőprotézis beültetésén átesett betegeket a perioperatív időszakban alkalmazott antikoagulánsok szerint két csoportba sorolták a szerzők: az enoxaparint és a dabigatrant használók csoportjába. Megfigyelték a combtérfogató változását, a számított perioperatív vérvesztésüket, a haematoma nagyságát a bőrfelszínen, a sebvérzést, a sebváladékozás időtartamát és annak intenzitását a műtét utáni harmadik és hetedik napon. A vizsgálatba összesen 140, mindkét csoportba 70–70 beteget vontak be. A dréncső eltávolítása után a sebváladékozás időtartama szignifikánsan nagyobb, 2,3 ($\pm 2,7$) nap a dabigatrant használóknál, míg az enoxaparint használóknál ez 1,2 ($\pm 1,9$) nap volt ($p < 0,05$). A dabigatrant használók csoportjában a serosus sebváladékozás mértéke szignifikánsan nagyobb a műtét utáni harmadik és hetedik napon is. Mindkét antikoaguláns szernek megfelelő a trombólízis megelőző hatása teljes cementes csípőprotézis beültetését követően. Dabigatran használata során kialakuló elhúzódó időtartamú és nagyobb mennyiségű serosus váladékozás megemelheti a sebgyógyulási szövődmények, így a reoperációk gyakoriságát.

Kulcsszavak: *Antikoagulánsok; Arthroplastica; Csípőprotézis; Dabigatran; Enoxaparin; Posztoperatív kezelés; Thromboembolia; Trombin-gátlók; Tromboprofilaxis;*

Cs. Gombár, H. Gálity, Gy. Gyórfi, G. Sohár, K. Sisák, K. Tóth: *Our experiences with the use of dabigatran and enoxaparine as thromboprophylactic agents following primary total hip replacement*

Orally applicable antithrombotic agents are frequently used following elective total hip replacement as the thromboprophylactic medication of choice. Clinical trials have demonstrated that the new direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate has an equivalent major bleeding profile if compared with the low molecular weight heparin enoxaparine. The aim of the current study was the detailed comparison of the minor bleeding complications and wound healing problems following the use of either dabigatran or enoxaparine. We have divided our patients undergoing elective cemented total hip replacement into two groups, according to the thromboprophylactic agent received during the perioperative period: patients receiving dabigatran and patients receiving enoxaparine. Observed parameters included: change in thigh volume, calculated perioperative blood loss, size of haematoma as observed on the skin, wound oozing, length of time of wound discharge and its intensity on the 3rd and 7th postoperative day. 140 patients were included in the study, 70 in each group. The time of wound discharge after drain removal was significantly longer in patients using dabigatran 2,3 ($\pm 2,7$) days, than patients receiving enoxaparine 1,2 ($\pm 1,9$) days ($p < 0,05$). Patients receiving dabigatran had significantly more wound discharge on the 3rd and 7th postoperative day. Both anticoagulants were found to have the requested thromboprophylactic effect after primary elective total hip replacement. The use of dabigatran was associated with a longer period of

wound discharge with more frequent serous oozing. This might increase the incidence of wound healing complications, and might potentially lead to higher reoperation rate.

Key words: *Anticoagulants – Therapeutic use; Arthroplasty, replacement, hip – Adverse effects; Enoxaparin – Pharmacology; Postoperative care – Methods; Thrombin – Antagonists & inhibitors; Thromboembolism – Prevention & control;*

BEVEZETÉS

Teljes csípő endoprotézis (csípő TEP) beültetés után gyakran alakul ki vénás tromboembolia (VTE) (10), ami megfelelő gyógyszeres és mechanikus tromboprofilaktikus módszerekkel jelentősen csökkenthető. Jelenleg, csípőprotézis beültetés után, a következő gyógyszeres trombozismegelőző hatóanyagok vannak használatban: kis molekulásúlyú heparinok (low-molecular-weight heparins, LMWH), nem frakcionált heparin (unfractionated heparin, UFH), pentaszacharid, szájon keresztül alkalmazható aktivált X-es faktor és direkt trombingátló szerek, továbbá az Amerikai Egyesült Államokban acetilszalicilsav és K-vitamin antagonisták szerek is (KVA) (13, 15). Két évtizedes klinikai gyakorlat és számos vizsgálat után az LMWH-k a farmakológiai tromboprofilaxis bázis terápiájává váltak (23).

Az elmúlt években a direkt trombin inhibitor dabigatran etexilát, az aktivált X-es faktort gátló apixaban és rivaroxaban is az elektív csípő- és térdprotézis beültetést követő gyógyszeres tromboprofilaxis elfogadott módszereivé váltak (19, 23). A közölt adatok szerint az új szerek trombozisz megelőző hatása egyenlő vagy akár jobb is, mint a vizsgálatok során összehasonlítható szerként használt enoxapariné. A vizsgálati eredmények azonban e szerek használatakor nagyobb vérzéses szövődmény gyakoriságot is mutatnak (5–8, 23). Egyre több klinikai vizsgálat, illetve a korábbi adatokat áttekintő tanulmány szerint, a posztoperatív vérzés és sebfertőződés kockázata nagyobb rivaroxaban és dabigatran használatakor (12, 16).

A dabigatran etexilát kifejlesztése során a csípőprotézis beültetés körüli trombozisz megelőző hatását elemző klinikai vizsgálatok főleg a nagy, illetve a klinikai szempontból jelentős vérzéses szövődményekre, mint biztonsági

végpontokra figyeltek. Részletesen nem ismertették azokat a sebészi szempontból különösen fontos szempontokat, mint az új hatóanyag sebgyógyulást, sebváladék és a műtéti sebfertőződés gyakoriságát befolyásoló hatását (6, 8).

Célunk volt összehasonlítani a dabigatran és enoxaparin biztonsági profilját a klinikai gyakorlatban, különös figyelmet fordítva a kisebb vérzéses szövődményekre és sebgyógyulást befolyásoló hatásokra a korai posztoperatív időszakban.

ANYAG ÉS MÓDSZER

2011 márciusától 2012 májusáig prospektív módon gyűjtöttük és vontunk be minden beteget, akik primer cementes csípő TEP beültetésén esett át coxarthrosis vagy combfej avascularis necrosis miatt. E betegeket két csoportra osztottuk az alkalmazott perioperatív antikoagulánsok szerint. Egyik csoportban a LMWH-k csoportjába tartozó enoxaparin (Clexane®, Sanofi-Aventis), a másik csoportban a szájon keresztül alkalmazható direkt trombin inhibitor dabigatran etexilátot (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim International) kapták. A betegek bevonása az egyes csoportokba a hetenként változó gyógyszerellátmány szerint történt: a páros héten műtött betegek enoxaparin, míg a páratlan heteken dabigatran kaptak az operáltak.

A nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) és az acetilszalicil-sav adagolását egy héttel a műtét időpontja előtt leállítottuk. A műtét előtt ellenőriztük a vese- és májfunkciót, az aktivált parciális tromboplastin időt (activated partial thromboplastin time, aPTT), protrombin időt (prothrombin time, PT) a nemzetközi normalizált rátát (international normalized ratio, INR). Vizsgálatunkba nem vontuk be azokat a betegeket, akiknek revíziós

műtete, vese és/vagy májfunkció zavara, vér-
alvadási zavara (21) volt és/vagy az állan-
dóan antikoaguláns terápiára szorulókat (pl.
acenokumarol, warfarin, clopidogrel).

Vizsgálatunkban a választott véralvadásgát-
lókat az Egészségügyi Minisztérium jelenleg ér-
vényes, tromboemboliák megelőzésére és ke-
zelésére vonatkozó szakmai irányelvei szerint,
illetve az Országos Gyógyszerészeti Intézet ál-
laspontja és a hatóanyagok alkalmazhatósá-
gának előírásai szerint alkalmaztuk (22). Az
egyik csoportban subcutan 40 mg enoxaparin
kezdünk a műtét előtt 12 órával, majd a műtét
napjától kezdve minden este 8 órakor adtuk
28–35 napig. A másik csoportban a 75 éves kor
alatti betegek 220 mg dabigatran etexilátot,
míg a 75 év felettek 150 mg dabigatran
etexilátot kaptak. E gyógyszer adagolását
műtét után 4 órával fél dózissal (110 mg illetve
75 mg) kezdtük, majd a műtét utáni első naptól
kezdve napi egyszer reggel 8 órakor a teljes dó-
zist kapták 28–35 napig (11, 19).

A műtėti beavatkozásokat általános, vagy
regionális, vagy a kettőt kombináló anesz-
tétia alatt kiviteleztük az aneszteziológus in-
dikációjától függően. A műtéteket összesen
hét, SZTE ÁOK Ortopédiai Klinikán dolgozó, or-
topéd sebész végezte el, direkt lateralis vagy
Bauer-féle feltárásból. Minden beteg cementes
csípő TEP-et kapott. A műtétek során és a korai
posztoperatív időszakban nem használtunk
cell-savert vagy egyéb autológ transzfúziót le-
hetővé tevő vérgyűjtő rendszert. A műtéteket
antibiotikumos védelemben végeztük, amihez
cefuroximot vagy penicillin allergia esetén
clindamycint használtunk. A műtétet követő
24 órában kettő darab szívódrént helyeztünk a
műtėti területbe, a drénvadékat beosztással
rendelkező Redon®-palackokban gyűjtöttük.
A dréncső eltávolítása után műtėti sebet és a
szívócsövek kilépési helyét meghatározott mé-
retű, Mepore®-típusú kötszerrel fedtük.

Szükség szerinti fájdalomcsillapítóként
paracetamolt, tramadolt és metamizole-t ad-
tunk. A gyógytornát az első műtét utáni napon
kezdjük, addukciót és kirotaációt tiltva, teljes
testsúlyterheléssel a műtött végtagon.

A kis vérzéses szövődmények, illetve a kli-
nikailag szignifikáns és a nagy vérzéses szö-
vődmények korábbi publikációk és irány-
elvek alapján kerültek megfigyelésre (6, 9). A

trombózisos szövődmények a klinikai gyanú
esetén kerültek kivizsgálásra és feljegyzésre.

Trombózis és tromboembolia

Alsó végtagi fájdalom, duzzanat, jelentős
ödéma, livid elszíneződés, pozitív Mayer- és
Homans-tünet fennállásakor színikódolt
Doppler ultrahangos vizsgálatot végeztünk a
mélyvénás trombózis (MVT) kizárására (20).
Pulmonális embólia (PE) gyanúja (fuladás, nem
szűnő köhögési inger, vérköpés, mellkasi fájd-
alom stb.) esetén az intézeti protokoll szerint,
a mellkas computer tomográfias angiográfias
(CTA) vizsgálatát végeztük el. A műtét után 3
hónappal telefonon felkerestük a betegeket,
hogy kezelték-e őket más intézményben MVT
vagy PE miatt.

Nagy és klinikailag jelentős vérzéses szövöd- mények definíciója

Nagy vérzéses szövődményeknek te-
kintjük a haláltokozó vérzést, a 20 g/L-nél na-
gyobb hemoglobinesést okozó vérzést, az
azonnali 2 vagy annál több egység vörös-
vértest koncentrációját transzfúzióját igénylő
vérzést, a retroperitonealis, intracranialis,
intraocularis vagy intraspinalis vérzéseket, il-
letve a reoperációhoz vezető, nem szűnő vér-
zéseket. Klinikailag jelentős vérzésnek tekintjük
a 25 cm² vagy annál nagyobb testfelületen
spontán jelentkező bőr haematomákat, a 100
cm² vagy annál nagyobb műtėti seb körül kiala-
kuló bőr felszíni haematómát, a spontán orr-és
ínyvérzéseket, amik 5 percnél hosszabb ideig
fennállnak, a 24 óránál hosszabb ideig tartó
spontán és/vagy beavatkozás során kialakuló
makroszkópos haematuriót, illetve minden
egyéb vérzéses eseményt, ami klinikailag jelen-
tősnek bizonyul (6–8).

Összehasonlításra került a két csoport kö-
zött a számított perioperatív vérvesztés (V,
ml) is. E számításához ismernünk kell a beteg
magasságát (H, cm), testsúlyát (G, kg), műtét
előtti hematokrit értékét (Hct₀) és a műtét
utáni első napon mért hematokrit értéket
(Hct₁). Azok a betegek, akik a műtét utáni első
vérvételig transzfúzióban részesültek, nem
kerültek bele ebbe az összehasonlításba. A
Nadler-képletet használva kaptuk meg a számí-
tott perioperatív vérvesztés (18):

$$V = EBV \times \ln(Hct_0/Hct_1)$$

A becsült vér térfogatot (estimated blood volume, EBV) a következő képlettel számítottuk ki:

$$EBV = A \times H^{0,725} \times G^{0,425} - B$$

ahol A = 0,0236 a férfiaknál; A = 0,0248 a nőknél; B = 1,229 a férfiaknál; B = 1,954 a nőknél.

Kis vérzéses szövődmények

Kis vérzéses szövődményeknek tekintettük a műtéti seb vérzését, majd serosus váladékozását, illetve a seb körüli bőrfelszínen látható 100 cm²-nél kisebb haematomát.

A műtéti seb vérzésének és serosus váladékozásának definíciója, osztályozása

Sebvérzésnek tekintettük a műtéti sebek vérzését a fedőkötésbe a posztoperatív első 24 órában, egészen a dréncsövek eltávolításáig. Ennek intenzitását az *I. táblázat* szerint osztályoztuk a dréncsövek eltávolításakor. Serosus sebváladékozásnak tekintettük a csövek eltávolítása után a műtéti seb és a dréncsövek kilépési helyének savós váladékozását. Ennek a pontos mennyiségét, azaz fedőkötés átnedvesedés mértékét, a műtét utáni harmadik és hetedik napon ellenőriztük, és az *I. táblázatban* meghatározott kategóriák szerint feljegyeztük. A váladékozás megszűnését napra pontosan figyeltük.

I. táblázat Sebvérzés (műtét utáni 0–24 óráig) és sebváladékozás kategóriái (dréncsövek eltávolítása után, műtét utáni harmadik és hetedik napon)

0	Tiszta és száraz fedőkötés
1	Pici foltok a fedőkötésen
2	Egy nap alatt a fedőkötés csak egy része nedvesedik át, naponta egyszer kötéscsere
3	Teljes fedőkötés átnedvesedik egy nap alatt, naponta többször kötéscsere és/vagy a Mepore®-ra kiegészítő fedőlapok felhelyezése szükséges



1. ábra Seb körüli haematoma (példa a 6-os kategóriából)

II. táblázat Haematoma mérete szerinti kategóriák

0	nincs
1	<100 cm ²
2	100-200 cm ²
3	200-300 cm ²
4	300-400 cm ²
5	400-500 cm ²
6	500 cm ² <

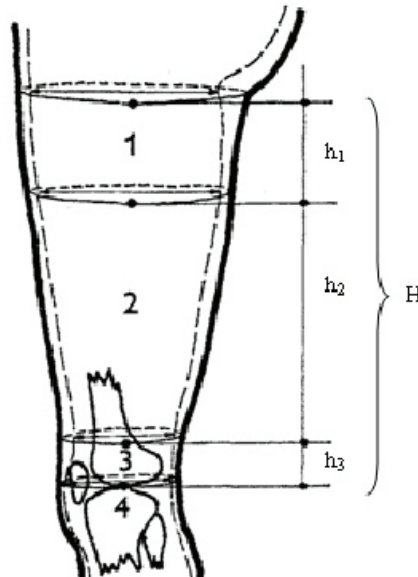
Haematoma mérete

A műtési seb körüli haematoma (szuffúzió) kiterjedését megbecsültük a bőrfelszínen, majd ez alapján a II. táblázatban látható kategóriákba soroltuk a betegeket (1. ábra).

A combtérfogat változása

Csípő TEP beültetés után a fokozott serosus váladéktermelés nem csak sebváladékozás formájában jelentkezhet, hanem akár a comb lágrészei között felhalmozódva, annak térfogat növekedésével is együtt járhat. Jones és Pearson által kifejlesztett antropometriai módszer az alsó végtagot hat csonka gúlára osztja

fel, így igen pontosan kiszámítható annak térfogata (17). Műtét előtt és műtét utáni hetedik napon a méréseket elvégezve könnyen kiszámítható a posztoperatív térfogatváltozás. A combtérfogat kiszámításához a legfelső három csonka gúla adatai elegendőek. A beteg egyenesen, válszélességnyi terpeszben áll, egymással párhuzamos lábfejekkel. Négy körfogatot mérünk le előre meghatározott magasságokban: 1. a fenékredő magasságában, 2. térdízületi ízrés és fenékredő közti távolság egyharmad magasságában ($H/3=h_1$), 3. térdízület feletti legkisebb körfogat, 4. térdízület körüli legnagyobb körfogat. A csonka gúlának



2. ábra A combtérfogat kiszámításához a körfogatok mérésének helyei (17)
(magyarázat a szövegben)

magasságait (azaz a körfogatok közti magasságokat: h_1 , h_2 , h_3) testmagasság mérővel (stadiométerrel) határoztuk meg (2. ábra). Ezután kiszámítottuk a csonka gúlák térfogatát, majd azokat összeadva megkaptuk a combtér-fogatot.

Statisztika

Statistikai elemzéshez a StatSoft® Statistica v.9 programot használtuk, amelyben az adatok feldolgozásához t-próbát, χ^2 -próbát és ANOVA-tesztet alkalmaztunk. Adatainkat átlag \pm standard deviáció (SD) formában közöljük. A különbségeket szignifikánsnak tekintettük, ha a p-érték kisebb, mint 0,05.

EREDMÉNYEK

Vizsgálatunkba összesen 140, mindkét csoportba 70–70 beteget vontunk be. A betegek csoportjait leíró adatok a III. táblázatban láthatóak. A betegeket leíró adatok hasonlóak, nincs közöttük szignifikáns különbség.

Egyetlen betegnél sem alakult ki mélyvénás trombózisra vagy tüdőembóliára utaló tünet a kórházi bennfekvés és a három hónapos utánkövetési időszakban sem, így színkódolt Doppler ultrahangos vizsgálatot, illetve mellkas CTA vizsgálatot ilyen indikációval nem végeztünk. Vizsgálatunk ideje alatt halálest nem történt.

Az előforduló nagy és klinikailag jelentős vérzéses szövődmények tekintetében nem találtunk különbséget a két csoport között (IV. táblázat). A dabigatran csoportban 22 beteg, míg az enoxaparin csoportban 21 beteg kapott transzfúziót a műtét utáni időszakban.

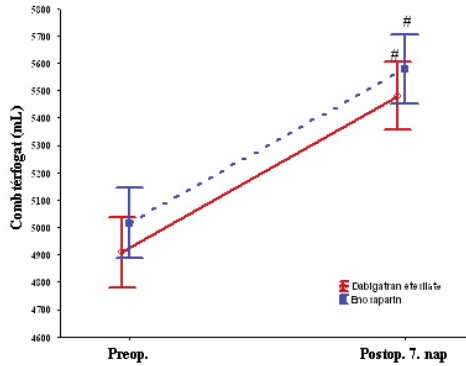
A műtét alatti vérvesztéséget vizsgálva, nem találtunk különbséget a két csoport között: 300 ml ($\pm 137,2$) a dabigatran csoportban

és 314 ml ($\pm 197,3$) az enoxaparin csoportban. Nincs jelentős különbség a műtét utáni drénváladék mennyiség tekintetében, amely 470,8 ml ($\pm 276,9$) volt a dabigatran csoportban és 471,6 ml ($\pm 253,3$) az enoxaparin csoportban. Hasonló volt a számított perioperatív vérvesztés mennyisége is, mely átlagosan 1072,4 ml ($\pm 586,6$) volt a dabigatran csoportban és 1152,3 ml (± 486) az enoxaparin kapók csoportjában. A műtét utáni első napon mért hemoglobines mérteke nem különbözik a két csoportban, amelynek mérteke 30,7 g/l ($\pm 13,5$) a dabigatrant szedők, és 28,3 g/l ($\pm 12,7$) az enoxaparin kapók között. Az enoxaparin csoportban 8 beteg és a dabigatran csoportban 3 beteg kapott transzfúziót a műtét utáni első 24 órában, ezért őket nem vettük be a hemoglobinesést a műtét utáni első napon vizsgáló elemzésünkbe. Sebvérzés tekintetében nem találtunk különbséget (V. táblázat).

A haematomák előfordulási gyakorisága és megoszlása az egyes kategóriák között, a VI. táblázatban látható, amely statisztikai elemzések során nem mutatott különbséget.

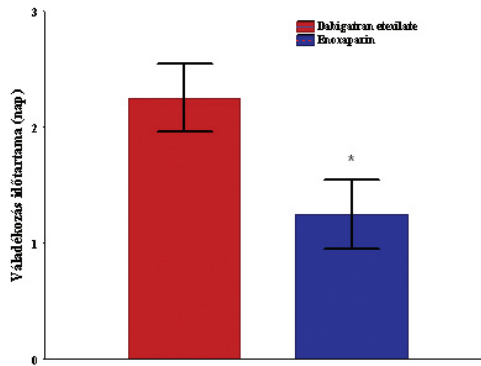
Mindkét csoporton belül a műtét utáni hetedik napra szignifikánsan megnövekedett a combtér-fogat a műtét előtt mért értékekhez hasonlítva, azonban a két csoport között a növekedés mértéke megegyező (3. ábra).

Mindezek ellenére, a két csoport között a fő különbség a serosus sebváladékozás időtartama és intenzitása. A dabigatran csoportban a dréncsövek kilépési helyén 2,3 napig ($\pm 2,7$), míg az enoxaparin csoportban csupán 1,2 napig ($\pm 1,9$) volt savós váladékozás a csövek eltávolítása után ($p < 0,05$) (4. ábra). A váladékozás intenzitása is jelentősen nagyobb volt dabigatran csoportban a műtét utáni harmadik és hetedik napon egyaránt a másik csoporthoz viszonyítva ($p < 0,05$) (VII. táblázat és 5. ábra)

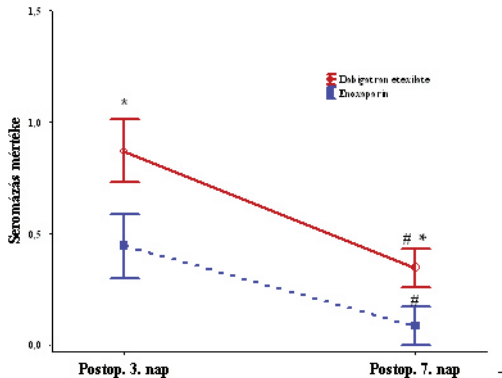


3. ábra Műtét utáni combtérfogat emelkedés

Mindkét csoportban szignifikáns (#) combtérfogat emelkedés a műtét utáni hetedik napon (Postop. 7. nap) műtét előtti értékhez hasonlóan (Preop.) ($p < 0,05$), azonban a két csoportot összehasonlítva eltérés nem látható.



4. ábra Dréncső helyén a váladékozás időtartama (*) szignifikáns különbséget a jelent a két csoport között ($p < 0,05$). A dabigatran csoportban a dréncsövek kilépési helyén 2,3 napig ($\pm 2,7$), míg az enoxaparin csoportban 1,2 napig ($\pm 1,9$) volt serosus váladékozás



5. ábra Serosus sebváladékozás intenzitása a dréncső helyén

(*) A sebváladékozás intenzitása is jelentősen nagyobb volt dabigatran csoportban a műtét utáni harmadik (Postop. 3. nap) és hetedik napon (Postop. 7. nap) egyaránt. (#) Mindkét csoportban a váladékozás mértéke szignifikánsan csökkent a két megfigyelt nap között ($p < 0,05$)

III. táblázat Betegek leíró adatai ± SD (minimum–maximum)

	Enoxaparin	Dabigatran
Betegek száma (n)	70	70
Nem	19 ♂ /51 ♀	20 ♂ /50 ♀
Átlagos életkor	69 ± 9,7 (47-85)	69 ± 7,6 (52-86)
Testmagasság (cm)	164 ± 8,9 (150-189)	164 ± 8,0 (148-186)
Testtömeg (kg)	77 ± 14,1 (45-100)	76 ± 11,6 (48-99)
BMI (kg/m ²)	28,5 ± 4,8 (19,1-37,7)	28,3 ± 4,3 (17,9-40,9)
Becsült vér térfogat (EBV, ml)	4464 ± 743,8 (2775-6241)	4458 ± 637,9 (2859-5893)
Hematokrit érték műtét előtt	0,40 ± 0,038 (0,30-0,50)	0,40 ± 0,038 (0,31-0,50)
Hemoglobin műtét előtt (g/l)	134,7 ± 15,7 (94-176)	135,9 ± 13,5 (101-172)
Műtét időtartama (perc)	77 ± 18,8 (50-140)	74 ± 15,8 (50-120)
Anesztézia általános/regionális/ kombináció	19/41/10	19/40/11

IV. táblázat Nagy és klinikailag jelentős vérzések szövődemények előfordulása vizsgálatunkban

	Enoxaparin (n=70)	Dabigatran (n=70)
Azonnali 2 vagy annál több egység vörösvértest koncentrá- tum transzfúzióját igénylő vérzés	4 (5,7)	5 (7,1)
Műtési seb körüli bőr felszíni hematoma ≥ 100 cm ²	29 (41,4)	33 (47,1)
Spontán és/vagy beavatkozás során kialakuló makroszkó- pos hematuria > 24 óra	0 (0)	1 (1,4)

A számok az esetszámokat mutatják, zárójelben a százalékos arány (%).

V. táblázat Sebvérvések előfordulása a két csoportban

Kategória:	0	1	2	3
Enoxaparin (n=70)	2 (2,9)	24 (34,3)	16 (22,9)	19 (27,1)
Dabigatran (n=70)	1 (1,4)	23 (32,9)	18 (25,7)	19 (27,1)

A számok az esetszámokat mutatják, zárójelben a százalékos arány (%). Az egyes kategóriák meghatározása az I. táblázatban látható.

VI. táblázat Haematomák előfordulása a vizsgálatunkban

Kategória:	0	1	2	3	4	5	6
Enoxaparin (n=70)	23 (32,9)	9 (12,9)	6 (8,6)	10 (14,3)	4 (5,7)	2 (2,9)	7 (10,0)
Dabigatran (n=70)	22 (31,4)	6 (8,6)	15 (21,4)	6 (8,6)	5 (7,1)	5 (7,1)	2 (2,9)

A számok az esetszámokat mutatják, zárójelben a százalékos arány (%). Az egyes kategóriák meghatározása a II. táblázatban látható.

VII. táblázat A betegek eloszlása a serosus sebváladozás intenzitása alapján felosztott kategóriák között a műtét után harmadik és hetedik napon

Kategória:	Műtét utáni 3. nap				Műtét utáni 7. nap			
	Össz.	1	2	3	Össz.	1	2	3
Enoxaparin (n=70)	13 (18,6)	5 (7,1)	2 (2,9)	6 (8,6)	3 (4,3)	2 (2,9)	0 (0)	1 (1,4)
Dabigatran (n=70)	23 (32,9)	7 (10,0)	2 (2,9)	14 (20,0)	10 (14,3)	3 (4,3)	3 (4,3)	4 (5,7)

A számok az esetszámokat mutatják, zárójelben a százalékos arány (%). Az egyes kategóriák meghatározása az I. táblázatban látható.

MEGBESZÉLÉS

A csípő TEP beültetés után a MVT és PE kialakulásának veszélye igen fokozott (11). Trombózis kialakulást megelőző módszerek alkalmazása nélkül, venográfiás vizsgálattal, akár az esetek 42–60%-ban tünetmentes MVT és 16–32%-ban tünetmentes PE jelenléte igazolható (4).

A Magyar Egészségügyi Minisztérium tromboemboliák kockázatának csökkentéséről és kezeléséről szóló érvényes szakmai ajánlása szerint (22), a csípő TEP beültetés után gyógyszeres tromboprofilaxist kell alkalmazni, amivel a tüneteket okozó MVT kockázata 2–5%-ra, a PE-é 0,2%-ra csökkenthető. Subcutan módon adható bármely profilaxisra törzskönyvezett LMWH készítmény, illetve a fondaparinux (evidencia szint 1A). Szájon keresztül szedhető perioperatív tromboprofilaxisra használható a rivaroxaban és a dabigatran (ajánlási szint nincs megjelölve).

A Mellkas Gyógyászok Amerikai Kollégiumának (American College of Chest Physicians, ACCP) és az Amerikai Ortopéd Sebészek Akadémiájának (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS) 2012-es ajánlása szerint, csípő TEP beültetés után perioperatív trombozismegelőzés céljából LMWH, UFH, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, acetilszalicil-sav és KVA-k (mind egyiknél az ajánlás evidencia szintje 1B), illetve periódikusan pumpáló alsó végtagi pneumatikus eszközök (evidencia szint 1C) használhatóak (13). Az ajánlási szintek közti különbséget az adja, hogy az AAOS szerint az eddigi vizsgálatok során nem helyesen, a venográfiával igazolt MVT megelőzésére helyezték a hangsúlyt, így az eddig használt tromboprofilaktikus

protokollokkal együtt megemelkedett a vérszi szövödmények száma is. A legújabb vizsgálatokkal, amelyeknél a tünetet okozó VTE a biztonsági végpont, azt szeretnék bizonyítani, hogy kis rizikójú csoportban, az elektív csípő és térd protézis beültetés után elegendő az acetilszalicil-sav és pneumatikus eszközök kombinációja a VTE szövödmények megelőzésére, csökkentve ezzel a vérzéses szövödmények gyakoriságát is (3).

Évtizedek óta a mai napig, az LMWH-kat tekintjük a tromboprofilaxis bázisszerének (23). Európában az enoxaparin az egyik legkedveltebb subcutan alkalmazható LMWH típusú antikoaguláns, amit a dabigatran etexilát kifejlesztése során is összehasonlítható hatóanyagként használtak. A direkt trombin gátló dabigatran megfigyelésekor, mint biztonsági végpontokra, komoly hangsúlyt helyeztek a nagy és klinikai szempontból jelentős vérzéses szövödményekre. A kis vérzéses szövödmények és a sebgyógyulást befolyásoló hatások a vizsgálatok során a háttérbe szorultak és azokat csak érintőlegesen kövölték (5–8).

A BISTRO I vizsgálatban a dabigatran etexilát biztonságos terápiás dózistartományát határozták meg csípő TEP beültetés után (5). A klinikailag jelentős vérzéses szövödményeket a vizsgálat során nem gyűjtötték külön osztályba, azok mind a kis vérzéses szövödmények kategóriájába kerültek. A nagy vérzéses szövödmények teljes hiányát és a kis vérzéses szövödmények igen magas számát a megfigyelési irányelvek pontatlan meghatározásával magyarázták.

Különböző dózisú dabigatran terápiák hatékonyságát és biztonságosságát figyelték a BISTRO II vizsgálatban (6). Azokban a

csoportokban, ahol a betegek nagyobb dózísú dabigatrant kaptak, az szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a kontrollcsoportként megfigyelt enoxaparinnál, azonban szignifikánsan nagyobb számban alakultak ki vérzéses szövödmények is.

A RE-NOVATE vizsgálat során bebizonyították, hogy a 150 mg dabigatran 75 éves kor felett, illetve a 220 mg dabigatran 75 éves kor alatt ugyanolyan hatékony VTE megelőzés szempontjából, mint a 40 mg enoxaparin (8). Biztonság szempontjából sem volt különbség a két szer között.

A RE-NOVATE II vizsgálatlal igazolták, hogy csípő TEP beültetés esetében a 220 mg dabigatrant és a 40 mg enoxaparint használva a vérzéses szövödmények gyakorisága megegyezik, a két szer biztonsági profilját hasonlóan találták (7). A kutatásról szóló publikációkban azonban nem tértek ki, csak összesített adatok közlik a klinikai szempontból jelentős, és a kis vérzéses szövödményeket. A vizsgálati eredményeket áttekintve, nagyobb a vérzéses szövödmények előfordulási gyakorisága dabigatrant használva, úgy hogy a kis vérzéses szövödmények vizsgálata és pontos közlése a háttérbe szorult a fő biztonságossági és hatékonysági kritériumok megfigyelése mellett.

A jelenleg érvényben levő magyarországi és nemzetközi irányelvek szerint, csípőprotézis beültetés után a VTE megelőzés ajánlott időtartama 28–35 nap (11, 13, 19).

Az enoxaparin igen megbízható és biztonságos szernek bizonyult több évtizedes használatára során, habár az injekciós kiszereles és subcutan beadási mód problémát jelenthet intézetben kívüli alkalmazáskor. További hátrányai az indirekt hatásmechanizmus, a heparin indukálta trombocytopenia (HIT), a rövid féléletidő és állati eredet miatt kialakuló allergiás reakciók (14). Szükség esetén azonban jól monitorizálható a szer hatékonysága az aktivált parciális tromboplastin idő (activated partial thromboplastin time, aPTT) és a trombocytaszám ellenőrzésével, illetve a protamin-szulfátot antidótumként alkalmazhatjuk reverz hatás kialakítására (11).

A fentebb részletezett vizsgálatok a dabigatrant az LMWH-kal megegyezően hatásosnak és biztonságosnak találták, ám az nem rendelkezik a korábban említett mellékhatásokkal és a szájon keresztül alkalmazhatósága

is népszerűbbé teheti a betegek körében. Hátránya azonban, hogy hatékonyságát nem tudjuk monitorizálni, illetve nem létezik antidótuma (11). Az LMWH-k széleskörű felhasználhatóságával ellentétben, a dabigattrannal továbbra is számos vizsgálat folyik, annak előrejeles indikációs köre beszűkülni látszik. Eddigi eredmények alapján az Országos Gyógyszerészeti Intézet kiadványa szerint az csak elektív csípő és térd TEP beültetését követően vénás trombo profilaxis céljából, illetve nem műbillentyűt viselő pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél stroke és szisztémás embólia megelőzésére használható.

Klinikai gyakorlatunk során a dabigatran használatakor gyakrabban jelentkező nagyobb mennyiségű és elhúzódó serosus sebváladozások miatt átnéztük a gyógyszer kifejlesztésének háttérét. Korábban a dabigattrannal ilyen részletes, a műteti seb gyógyulását befolyásoló tényezőket megfigyelő prospektív vizsgálat nem készült. Az Egyesült Királyságban egy központi kórház ortopédiai osztályán retrospektív vizsgálatlal elhúzódó sebváladozást és gyakoribb reoperációs rátát figyeltek meg dabigatran használatakor. Vizsgálatukra alapozva a korai műtét utáni időszakban az intézeti körülmények között továbbra is LMWH-t, dalteparint adnak, majd a betegeket otthonukba bocsátva kezdik csak el a dabigatran alkalmazását (12).

Annak ellenére, hogy a vizsgálatunk viszonylag kis esetszámmal rendelkezik, mégis szignifikáns különbséget találtunk a sebváladozások időtartamában és mennyiségében, illetve a csoportokon belül a combtér fogat változásban. Nincs különbség azonban, a műteti seb körül kialakult haematoma méretében és előfordulási gyakoriságban a két szer között. Megfigyelésünk és a dolgozat határain túlmutat, hogy pontos farmakológiai magyarázatot adjunk a gyakrabban kialakuló kis vérzéses és sebgyógyulási szövödményekre, azonban feltételezhetjük, hogy a dabigatran műtét utáni túl korai alkalmazása lehet a háttérben. Az érvényben levő ACCP trombózt megelőző irányelvei szerint, a műtét után leghamarabb csak 12 órával ajánlott az antikoagulánsok beadása az ettől korábbi időpontot megelőző gyártói ajánlások ellenére (11, 13).

Egy 1981-ben megjelent publikációban a protézis posztoperatív fertőzéses rizikófaktorai között szerepel az antikoaguláns terápia okozta

elhúzódó savós váladékozás és nagyobb kiterjedésű haematoma (1). Ellentmondásos, hogy az elhúzódó sebváladékozás okozhat-e késői periprotetikus fertőzések szövődményt (1), de néhány szerző talált összefüggést a kettő között (24). Biztosan állíthatjuk viszont, hogy az elhúzódó sebváladékozás miatt a betegek hosszabb hospitalizációra szorulnak, megnövelve ezzel az ellátás költségeit (4).

Vizsgálatunknak számos erőssége és gyengesége is van. Egyetlen, nagy esetszámmal dolgozó intézet adatait dolgozza fel, ugyanazt a műtéti technikát alkalmazva minden beteg esetében. Egy vizsgáló prospektív módon figyelte és mérte le a betegek adatait. A betegek kiinduló alapadatai megegyeztek a két csoportban. A műtét körüli vérvesztéséget alaposan, több szempontból is figyeltük (műtét alatti vérvesztés, drénváladék, hemoglobinszint koncentráció, seb hematoma mérete). Kutatásunk esetszáma

nem engedi meg, hogy egyértelmű következtetést tegyünk az alkalmazott antikoagulánsok miatt kialakuló sebszövődmények és az amiatt szükséges reoperációk számára, arányára.

Vizsgálatunkban dabigatran használata során elhúzódó ideig és nagyobb mennyiségben tapasztaltunk serosus sebváladékozást a dréncsővek kilépési helyén. Eredményeink alapján további nagy populációval dolgozó multicenter vizsgálatok felállítása lenne szükséges, hogy vizsgálja a dabigatran használatakor jelentkező kis vérzéses szövődmények sebgyógyulást és sebfertőzést befolyásoló hatását, illetve újragondolja a hatóanyag alkalmazásának megfelelő indikációs körét.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnénk megköszönni *Dr. Szalárdy Levente* önzetlen munkáját és segítségét a statisztikai elemzés elvégzésében.

1. Andrews H. J., Arden G. P., Hart G. M., Owen J. W.: Deep infection after total hip replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1981. 63-B. (1): 53-57.
2. Arcelus J. I., Kudrna J. C., Caprini J. A.: Venous thromboembolism following major orthopedic surgery: what is the risk after discharge? *Orthopedics*, 2006. 29. (6): 506-516.
3. Barrack R. L.: Thromboprophylaxis for patients undergoing joint replacement. *Bone Joint J.* 2014. 96-B. (1): 3-4.
4. Bonneville P., Bonnet F., Philippe R., Loubignac F., Rubens-Duval B., Talbi A., Le Gall C., Adam P.: Early surgical site infection in adult appendicular skeleton trauma surgery: A multicenter prospective series. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2012. 98. (6): 684-689.
5. Eriksson B. I., Dahl O. E., Ahnfelt L., Kalebo P., Stangier J., Nehmiz G., Hermansson K., Kohlbrenner V.: Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J. Thromb. Haemost.* 2004. 2. (9): 1573-1580.
6. Eriksson B. I., Dahl O. E., Buller H. R., Hettiarachchi R., Rosencher N., Bravo M. L., Ahnfelt L., Picveila F., Stangier J., Kalebo P., Reilly P.: A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J. Thromb. Haemost.* 2005. 3. (1): 103-111.
7. Eriksson B. I., Dahl O. E., Huo M. H., Kurth A. A., Hantel S., Hermansson K., Schnee J. M., Friedman R. J.: Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb. Haemost.* 2011. 105. (4): 721-729.
8. Eriksson B. I., Dahl O. E., Rosencher N., Kurth A. A., van Dijk C. N., Frostick S. P., Prins M. H., Hettiarachchi R., Hantel S., Schnee J., Buller H. R.: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2007. 370. (9591): 949-956.
9. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. 2008. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003301.pdf
10. Everts C. M., Feil E. J.: Prevention of thromboembolic disease after elective surgery of the hip. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1971. 53. (7): 1271-1280.
11. Falck-Ytter Y., Francis C. W., Johanson N. A., Curley C., Dahl O. E., Schulman S., Ortel T. L., Pauker S. G., Colwell C. W., 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. 141. (2. Suppl.): e278S-325S.
12. Gill S. K., Theodorides A., Smith N., Maguire E., Whitehouse S. L., Rigby M. C., Ivory J. P.: Wound problems following hip arthroplasty before and after the introduction of a direct thrombin inhibitor for thromboprophylaxis. *Hip Int.* 2011. 21. (6): 678-683.
13. Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M., Gutterman D. D., Schunemann H. J.: Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141. (2. Suppl.): 7S-47S.
14. Hirsh J., Bauer K. A., Donati M. B., Gould M., Samama M. M., Weitz J. I.: Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008. 133. (6. Suppl.): 141S-159S.
15. Hull R. D., Pineo G. F., Francis C., Bergqvist D., Fellenius C., Soderberg K., Holmqvist A., Mant M., Dear R., Baylis B., Mah A., Brant R.: Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch. Intern. Med.* 2000. 160. (14): 2199-2207.
16. Jameson S. S., Rymaszewska M., Hui A. C., James P., Serrano-Pedraza I., Muller S. D.: Wound complications following rivaroxaban administration: a multicenter comparison with low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2012. 94. (17): 1554-1558.
17. Jones P. R., Pearson J.: Anthropometric determination of leg fat and muscle plus bone volumes in young male and female adults. *J. Physiol.* 1969. 204. (2): 63P-66P.
18. Nadler S. B., Hidalgo J. H., Bloch T.: Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962. 51. (2): 224-232.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Venous thromboembolism: reducing the risk. NICE clinical guideline 92. 2010. Available: <http://guidance.nice.org.uk/CG92/NICEGuidance/pdf/English>
20. Szűcs G., Benkő K., Bene S., Simon T.: Pre- és posztoperatív Color Doppler Ultrahang vizsgálatok jelentősége nagyüzleti endoprotézis műtétek thromboembóliás profilaxisában. *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet*, 1999. 42. (1): 28-33.
21. Szűcs G., Muszbek L., Szepesi K., Ajzner É., Simon T., Fülesdi B.: A tromboembóliás szövődményekre hajlamosító tényezők vizsgálata ortopédiai protézisek beültetése esetén. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*, 2009. (39): 17-23.
22. Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium, Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság: A Magyar Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A thromboembóliák kockázatának csökkentéséről és kezeléséről. (1. módosított változat). *Egészségügyi Közlöny*, 2010. (4): 1214-1283.
23. Warwick D.: Prevention of venous thromboembolism in total knee and hip replacement. *Circulation*, 2012. 125. (17): 2151-2155.
24. Wilson P.D., Jr.: Joint replacement. *South Med. J.* 1977. 70. Suppl. 1. 55-60.

Dr. Gombár Csaba

SZTE ÁOK Ortopédiai Klinika

6725 Szeged, Semmelweis u. 6.

E-mail: gombar.csaba@med.u-szeged.hu

Tel.: 06 (62) 545-423