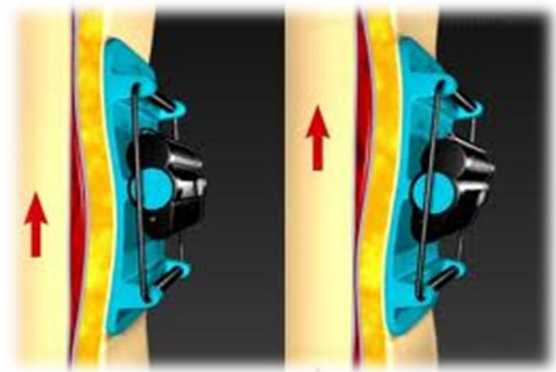


Venous Thromboembolism Prophylaxis following lower Extremity Orthopedic Surgery: A Review of the Biomedical Research Literature and Evidence-Based Policy in the United States.



Venowave Mobility



Mechanism of Action

Adam Goldfarb, M.A., D.C., D.E.S.S.

고관절성형술과 무릎관절성형술을 하고 난 후 정맥혈전색전증(심부정맥혈전증증과 폐색전증)과 관련된 사건의 위험성은 정형외과에서는 계속되는 걱정거리이다.

정맥울혈, 응고증진, 혈관벽 손상은 lower limb surgical orthopedic intervention을 할 때 나타나는 특징이다.

따라서, 방지책을 시행하지 않으면 고관절성형술(THA) 후 VTE event의 위험은 약 42~57%나 된다 (Fisher, 2011). 게다가, lower limb major orthopedic procedures한 후에 병원을 다시 방문하는 대표적인 사유이다(Pellegrini et al, 2008).

퇴원한 후 6 주 내에 환자의 25%가 DVT 가 발생할 수 있다고 추정되고 있다(Trowbridge et al, 1994).

VTE예방으로 확실한 2가지 방법들이 있는데 전통적으로 병원에서만 시행하고 있다.

2가지 방법은 항응고제요법(Anticoagulantpharmacotherapy) 그리고 공기압박기기(Pneumatic Compression Devices)이다.

이 2가지 방법의 효과가 잘 확립되었음에도 불구하고, 두 방법 모두 VTE예방에 큰 단점들이 있다.

항응고제요법은 VTE 예방의 표준적인 치료로 오랫동안 인정을 받아왔다.

그런데, 주요 출혈의 위험을 증가 시키고 있다.

따라서, pharmacotherapy prophylaxis는 출혈 위험이 큰 환자들에게 사용할 수 없다.

특히, 저분자헤파린(LMWH)은 blood loss를 증가시키는 것과 관련이 있어 수혈의 필요성이 증가되고 상처치료를 감소시키고, 재활을 지연시킨다(Colwell et al, 2010).

그것에 비해, 공기압박기기는 정맥의 혈류를 증가시키고, relaxing factors와 urokinase의 방출을 촉진시켜 혈전이 형성되지 않도록 한다(Vanhoutte et al, 1995).

그러나, PCDs도 역시 갑작스러운 팽창의 불쾌감으로 인해 환자의 과민증으로 환자들의 순응도가 아주 낮다.

더욱이, hospital-based PCDs는 복잡해서 환자들을 움직이지 못하게 한다.

따라서, 지금 major bleeding 위험을 완화시키고, 환자의 순응도를 증가시키면서 가장 최고의 결과를 주는 VTE예방을 확인하는 연구가 진행되고 있다.

또한, 외래환경(outpatient setting)에서의 VTE예방을 위한 해결방안이 요구되고 있다.

정책입안자들은(policy-makers) VTE예방을 위한 best-practice protocols을 확립하기 위해 기존의 연구 논문들을 활용하고 있고, 이런 환경에서 health care funding의 가장 효과적인 분배를 판단하고 결정하기 위해 비용분석 연구를 하고 있다.

최근에, 연구원들이 병원에서 퇴원을 한 이후에 DVT예방의 효과적인 방법으로 Mobile Compression Devices (MCDs)로 알려진 portable PCDs를 확인했다.

아래 검토에서 강조된 것처럼, 미국의 national policy-makers는 다양한 특징이 있는 임상환경하에서 VTE예방을 위해 portable PCDs/MCDs를 약물치료법의 대안으로 적극 지지하고 있다

Research

Sobieraj-Teague et al (2012) in Hamilton Canada에 의해 시행된 연구에서, 비노웨이브(Venowave)라는 건전지로 작동하는 휴대용 압박기기(portable battery-powered compression device)가 VTE예방 기기로 평가를 받았다.

비노웨이브는 270g으로 웨이브 형태의 파장을 생성해서 압박하는 기기로 AA건전지로 작동된다.

비노웨이브는 130mmHg까지 압력을 생성할 수 있어 hospital-based PCDs와 같다.

150명 high-risk neurosurgical patients가 관련된 randomized clinical trial이 이런 고-위험 모집단의 VTE event을 방지할 수 있는지를 판단하기 위해서 실시되었다.

모든 환자들은 임의로 비노웨이브 그룹과 대조그룹으로 추출하였다.

neurosurgical protocol의 요소 때문에, 모든 참석자들에게 조기보행과 압박스타킹을 신도록 하였다.

환자들은 또한 주치의의 판단에 의해서 항응고제를 처방 받을 수 있도록 하였다.

연구평가결과는 정맥조영술 또는 초음파검사에 의한 asymptomatic DVTs, 초음파에 확인된 symptomatic DVT, 그리고 computed tomography pulmonary angiography로 확인된 symptomatic PE로 이뤄졌다.

거기에, 환자민족도 역시 연구완결시점에 평가 되었다.

정맥혈전색전증 사건의 비율이 비노웨이브군에서는 4.0%이었고 대조군에서는 18.7%이었다.

두 그룹간 차이는 통계적으로 유의하게 차이가 났으며, VTE event을 79%나 감소시키는 것으로 나타났다. 비노웨이브를 배정받은 환자들의 비노웨이브 사용에 따른 내인성이 상당히 높았다.

단 9%의 환자만이 사용하고 땀이 조금 흘리고 약간의 가려움증을 이야기 하였는데 이 비율은 hospital-based PCDs에 비교하면 아주 높은 순응도라 할 수 있다.

Colwell et al (2010)은 prospective randomized clinical trial 에서 VTE 예방을 위해 Mobile Compression Device (MCD)하고 Low Molecular Weight Heparin (LMWH)을 비교하였다.

Total Hip Arthroplasty(THA)를 받는 410 명의 환자들이 임의 추출되어 a group using a portable, battery-powered compression device 또는 a group receiving daily dosages of LMWH (enoxaparin sodium)으로 배정 되었다.

이 연구에서는 Continuous Enhanced Circulation Therapy plus Synchronized Flow Technology compression device 를 사용하였다.

It can produce a maximum pressure during inflation of 50 mmHg.

Deep venous thromboembolism 의 존재여부를 확인하기 위해 Duplex ultrasonography 를 사용하였다.

검사한 395 사례에서 11 사례의 major bleeding 이 있었다.

11 사례 모두 heparin group 이었다.

두 그룹간에 통계적으로 major bleeding 의 차이가 유의하게 나타났다.

MCD group 과 LMWH group 간의 VTE 사건 비율의 차이는 유의하지 않았다.

저자는 mobile compression devices 가 total hip arthroplasty 를 받는 환자들에게 low-molecular-weight heparin 보다 유의하게 출혈 사건으로부터 자유로운 것으로 결론지었다.

Colwell et al (2014)은 그 후, 대규모 임상연구에서 hip or knee arthroplasty 를 받는 환자들에게 VTE 을 예방을 위해 mobile compression device 의 효과를 with or without aspirin to pharmacological prophylaxis 연구하였다.

약물예방책을 이용하면 VTE 발생이 아주 낮은 것으로 알려졌다.

그 자체를 가지고, 저자들은 mobile compression device 가 약물과 같은 수준의 효과를 나타낼 것이라고 가정을 하였다.

이것은 약물예방 효과와 mobile compression device 의 효과 사이에 VTE event rate 에서 1.0% margin 은 임상적으로 의미 있는 차이를 나타내지 않는다는 non-inferiority study 로 명명되는 것이기 때문이다.

이 연구에 3,060 명의 환자들이 참석하였고, 그리고 unilateral hip arthroplasty or unilateral knee arthroplasty 를 받는 환자들이 포함되었다.

모든 환자들이 최소 10 일 동안 MCD 를 사용하였다.

환자 중에서 28 명(0.92%)가 symptomatic VTE 를 겪은 것으로 나타났다.

특히, VTE의 비율이 hip arthroplasty group에서 0.5%(1509 중 8명)였고, 그리고 knee arthroplasty group에서 1.3% (18 of 1551)였다.

traditional pharmacological prophylaxis와 비교해서, 저자는 symptomatic VTE 비율이 warfarin에서는 2.2%, enoxaparin에서는 1.1%, rivaroxaban에서는 0.64%, 그리고 dabigatran에서는 1.2%였었다고 발표하였다.

결국, knee arthroplasty group에서의 rivaroxaban만을 제외하면 MCD는 pharmacological 예방에서 발표된 rate와 비교하였을 때 1.0% margin에서 non-inferior한 것으로 판단된다.

Policy and Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

American College of Chest Physicians은 2012년 Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis

9차 개정판을 개정하였다.

저자들은 current 9th edition of the clinical practice Guidelines이 그 이전 판과 다르다는 것을 인정하였다.

혈전전문가인 Dr. Jack Hirsh는 가이드라인이 가능하게 하는 플랫폼을 새로 개발한다는 면에서, 그리고 이 중요한 프로젝트의 리더로서 인정을 받아왔으며 또한, advancing antithrombotic therapy의 선구자로서 인정받았다.

특히, Dr. Hirsh는 2007년 10월에 미국 FDA로부터 510K를 받은 Venowave mobile compression Device의 공동 개발자이다.

지금까지 발표되었던 total hip arthroplasty 또는 total knee arthroplasty를 받은 환자들에 대한 모든 논문들을 종합적으로 검토하면, 패널들은 수술 후 10~14일간 약물예방 또는 간헐적 공기압박기기를 권고했다.

출혈위험이 높은 major orthopedic surgery를 하는 환자들을 위해 pharmacological treatment보다는 오히려 pneumatic compression device를 적극 제안하였다.

이 권고안은 traditional pharmacological prophylaxis보다 pneumatic compression devices가 출혈 발생비율을 감소시킨다는 증명된 연구에 근거를 두고 있다.

좀더 구체적으로 말하면 패널들은 매일 portable, battery-powered compression devices such as MCDs를 입원환자이건, 퇴원한 환자이건 18시간 동안 사용하라고 권고하였다.

미국 의료보험기관인 The Centers for Medicare and Medicaid Services(CMS)가 고관절성형술을 하고 난 후 정맥혈전색전증 예방을 위해 mobile compression device의 비용분석을 했다.

A decision tree model이 계획되었고 그 계획에서의 primary focus는 2010년에 입원기간이 30일 내에 발생된 비용이었다.

모델에서의 총 비용은 DVT, PE, and minor and major bleeding과 같은 VTE의 확률과 비용을 검토하였다.

이모델은 MCD를 가지고 VTE prophylaxis을 하면 환자당 \$369.50의 비용을 절약할 수 있다는 것을 증명하였다.

저자들은 MCD 와 pharmacotherapy사이에서 비용의 차이는 근본적으로 MCD는 major bleeding Events가 없기 때문인 것으로 결론을 내렸다.

Major bleeding은 입원기간이 늘어나는 것과 연관이 있으며, levels of care from health care professionals, additional laboratory expenses and blood transfusions을 증가시킨다.

CMS의 분석에서, major bleeding event와 관련되는 비용이 US\$5,363.13라고 결정되었다.

미국에서 매년 고관절성형술을 받는 환자의 수가 약 234,000명이 있다고 할 때, VTE예방에 MCD를 사용하면 연간 US\$86,000,000의 비용을 절감할 수 있을 것이다.

CMS도 역시 2013년 9월에 National Medical Policy for PCDs Post Surgery을 만들었다.

현행 정책의정서에서는,

i) following hip, knee, neurosurgery or major surgical procedure where the patient has contraindications to anticoagulation, a known bleeding disorder, or is unable to ambulate; ii) as an adjunct prophylaxis for patients undergoing hip or knee arthroplasty with a medical history of VTE; and iii) as an alternative to LMW heparin following hip surgery due reduced probability of bleeding complications때 의학적으로 필요하다고 하였다.

CMS에서 FDA 510k 승인을 받은 mobile compression device는 비노웨이브라는 것을 확인하였다.

이 정책에는, VTE예방에 있어서 MCD사용할 것을 지지하는 수많은 주장을 하는 학회나 단체들이 포함되어 있다. 다음이 관련학회이다.

The American Academy of Orthopaedic Surgeons, The American College of Chest Physicians, The Australia and New Zealand Working Party, The French Society for Anaesthesiology and Intensive Care, The International Consensus Statement, and the National Institute for Health Care and Excellence.

The BlueCross BlueShield Association이 VTE prophylaxis로 PCDs의 outpatient use을 연구하였다.

Venowave는 또 다시 이야기 하지만 portable mobile compression device이다.

이 방침에서, major orthopedic surgery 후에 VTE prophylaxis을 위해 portable PCD의 outpatient 사용은 high risk for major bleeding events가 있는 경우에 pharmacotherapy prophylaxis사용금지 사유가 있는 환자들에게 의학적으로 필히 고려해야 한다.

Major orthopedic surgery는 total hip arthroplasty, total knee arthroplasty, and hip fracture surgery로 정해졌다.

American College of Chest Physicians (ACCP) guidelines에 근거하면: i) previous major bleeding, ii) severe renal failure, iii) simultaneous antiplatelet agent, and iv) various surgical factors들이 출혈 사건의 일반적인 위험인자들이다.

ACCP에 의해 확인되었던 것처럼, major non-orthopedic surgery와 관련해서, 정맥혈전색전증 위험이 가장 높은 사람은 암으로 abdominal and pelvic surgery을 받는 환자들 이었다.

요약하면, VTE prophylaxis을 위해 portable PCD 사용은 anticoagulation pharmacotherapy 사용금지 사유가 있을 때 의학적으로 꼭 생각하여야 한다.

Conclusion

Lower extremity elective major orthopedic surgery후에 정맥혈전예방을 위해 압박치료를 하는 것이 임상적으로나 경제적으로도 효과가 충분하며 주요출혈사건으로 인해 발생하는 비용을 절감시키는데도 기여한다는 증거가 충분하다.

하지만, 그럼에도 불구하고, 지금껏 사용되고 있었던 공기압박기들이 가지고 있는 문제점은 이동성(mobility)과 환자들이 사용할 때 순응도(compliance)가 나쁘며 게다가, 기기가 복잡하여 환자들이 외래 환경에서 사용 할 수 없다는 것이다.

건전지로 작동시키는 휴대용 이동형 압박기기는 환자들이 기존의 압박기기를 쓸 때의 불편함을 없앴으며 ACCP등 많은 학회로부터 지지를 받고 있다.

압박치료를 시행할 때 이동형 압박기기를 사용해야만 하는 더 중요한 이유는 환자들이 치료를 받으면서도 움직이거나 걸어 다닐 수 있다는 것이다.

비노웨이브의 최고압력(peak pressure)과 최고압력상태에서의 peak venous flow rates은 지금까지 병원 에서 사용되고 있는(hospital-based PCDs)공기압박기기와 같다.

이 연구보고서에서 제시되었던 것과 같이, 약물치료에 비해 이동형 압박치료를 하면 국가적으로나 전국민 들한테 보험 지급이나 분배를 좀 더 효율적으로 할 수 있게 해준다.

더 나아가서, 환자들의 삶의 질을 높여주고 수술 이전의 삶이나 기능으로 신속하게 돌아갈 수 있게 해 줌으로써 전체적으로 보면 국가에 지속적인 도움이 될 것이다.

References

1. Fisher W.D. The impact of venous thromboembolism on clinical management and therapy after hip and knee arthroplasty. Canadian Journal of Surgery 2011; 54 (5): 344-351.
2. Pelligrini Jr V.D, Sharrock, N.E., Paiement G.D. et al. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty: current perspectives in a regulated environment. Instructional Course Lectures 2008; 57: 637.

3. Towbridge A., Boese C.K., Woodruff B. et al. Incidence of posthospitalization proximal deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. A pilot study. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1994; 203.
4. Vanhoutte P.M., Boulanger C.M., Mombouli J.V. Endothelium-derived relaxing factors and converting enzyme inhibition. *The American Journal of Cardiology* 1995; 76: 3E-12E.
5. Sobieraj-Teague M., Hirsh J., Yip G. et al. Randomized controlled trial of a new portable calf compression device (Venowave) for prevention of venous thrombosis in high-risk neurosurgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10(2): 229-235.
6. Colwell C.W. Jr, Froimson M.I., Mont M.A., et al. Thrombosis prevention after total hip arthroplasty: a prospective, randomized trial comparing a mobile compression device with low-molecular weight heparin. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2010; 92(3): 527-535.
7. Colwell C.W. Jr, Froimson M.I., Anseth S.D., et al. A mobile compression device for thrombosis prevention in hip and knee arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2014; 96: 177-183.
8. American College of Chest Physicians (ACCP): Introduction to the Ninth Edition. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* *CHEST* 2012; 141 (2)(Suppl): 48S-52S.
9. American College of Chest Physicians (ACCP): 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-e325S.
10. Colwell C.W. Jr, Froimson M.I., Mont M.A., et al. Cost-effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis with a new mobile device after total hip arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty* 2012; 27 (8): 1513-1517.
11. National Medical Policy from the Centres for Medicare and Medicaid Services: Pneumatic Compression Device (PCD) Post Surgery. September 2013.

12. Outpatient use of limb pneumatic compression devices for venous thromboembolism prophylaxis policy review from the BlueCross BlueShield Association, January 2014.