

Tromboseprofylakse ved hoftefrakturkirurgi og hofte- og knæalloplastik

Er de nye antikoagulantia bedre end de hidtil anvendte?

Overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen

Amtssygehuset i Gentofte, Klinisk Biokemisk Afdeling, Københavns Amts Trombosecenter & Koagulationslaboratorium

Resumé

Selv om tromboseprofylakse efterhånden anvendes rutinemæssigt ved større operationer, er kirurgi stadig ansvarlig for ca. en tredjedel af alle tilfælde af venøs tromboembolisk sygdom (VTE). Der er derfor stadig brug for mere effektive tromboseprofylaktiske regimer, ikke mindst ved hofte- og knæalloplastik, hvor risikoen for postoperativ VTE er højere end ved bløddelskirurgi.

To nye antikoagulantia, fondaparinux og melagatran/ximelagatran, er for nylig blevet evalueret i en række fase III-undersøgelser.

Fondaparinux er et syntetisk pentasakkarid, der ligesom ufraktioneret og lavmolekylært heparin øger effekten af antitrombin, men fondaparinux har betydelig længere halveringstid (14 timer). Melagatran er en syntetisk trombinhæmmer, der i modificeret form (ximelagatran) kan anvendes peroralt. Undersøgelserne har medvirket til at understrege betydningen af korrekt timing af tromboseprofylaksen og vha. dem er det endvidere vist, at det er muligt næsten at eliminere problemet postoperativ VTE.

Kirurgi er den vigtigste risikofaktor for udvikling af venøs tromboembolisk sygdom (VTE). Cirka en tredjedel af alle tilfælde af VTE ses efter kirurgiske indgreb [1, 2]. Risikoen er særlig høj efter hoftefrakturkirurgi (HFK) og total hofte- og knæalloplastik (THA og TKA), og da disse operationer samtidig er ganske hyppige, er det ved at blive en tradition, at man begynder med disse patientgrupper, når den tromboseprofylaktiske effekt af nye antikoagulantia skal undersøges. Det har også været tilfældet med det nyligt markedsførte pentasakkarid fondaparinux og trombinhæmmeren melagatran, som markedsføres senere i år.

I **Tabel 1** vises et skøn over prævalensen af VTE efter THA, TKA og HFK, når operationerne udføres uden tromboseprofylakse [3]. Det ses, at dyb venetrombose (DVT) kan påvises venografisk hos ca. halvdelen af patienterne med ligelig fordeling på distale og proksimale tromboser. I de fleste tilfælde vil tromberne regrediere spontant, men i ca. 20% af tilfældene udvikles der symptomgivende VTE. Det kan ske i form af DVT, lungeemboli (LE) eller begge dele.

Patienter, som rammes af symptomgivende postoperativ VTE, har risiko for letal LE og i bedste fald udsigt til en læn-

gerevarende periode i antikoagulationsbehandling (AK-behandling), hvorunder symptomerne gradvis aftager. AK-behandlingen bremser væksten af tromberne og faciliterer muligheden for, at tromberne kan nedbrydes ved endogen fibrinolyse. Okkluderede lungearterier og crusvener rekanaliseres ofte, men ved proksimal DVT er rekanalisering sjælden. Proksimal DVT fører derfor ofte i løbet af måneder eller år til posttrombotisk syndrom bestående i vedvarende hævelse af benet, varicedannelse og eventuelt venøs claudicatio og udvikling af kronisk eksem og sår. En anden og hidtil noget overset senfølge er den øgede risiko for recidiv af VTE, som formentlig overvejende skyldes vedvarende kompromitteret venøs afløb [4, 5].

Postoperativ VTE, der for kirurgen kan ses som en akut, men behandlelig komplikation, kan for nogle patienter blive begyndelsen på en kronisk sygdom. Selv om regional anæstesi, skånsom kirurgi og hurtig mobilisering af patienterne sammen med profylaktisk anvendelse af AK-midler har medvirket til at reducere hyppigheden af postoperativ VTE, er postoperativ VTE stadig et væsentligt problem, og der er derfor god grund til fortsætte forskningen i antitrombotiske midler. Postoperativ VTE kan forebygges med fysiske midler (graderede kompressionsstrømper og intermitterende pneumatisk kompression) og AK-midler. Denne artikel giver en oversigt over de resultater, som er opnået med de nye AK-midler fondaparinux og melagatran.

Litteratursøgning

Der er søgt i MEDLINE med følgende søgeprofil: Thrombophlebitis[MeSH] AND fondaparinux OR melagatran. Litteratursøgningen er suppleret med abstrakter fra de seneste internationale kongresser inden for hæmatologi og trombose og hæmostase.

Tabel 1. Skøn over incidensen af VTE efter THA, TKA og HFK uden tromboseprofylakse [3].

Procedure	Dyb venetrombose		Lungeemboli	
	total, %	proksimal, %	total, %	letal, %
THA	45-57	23-36	0,7-30	0,1-0,4
TKA	40-84	9-20	1,8-7	0,2-0,7
HFK	36-60	17-36	4,3-24	3,6-12,9

VTE: venøs tromboembolisk sygdom; THA: total hoftealloplastik; TKA: total knæalloplastik; HFK: Hoftefrakturkirurgi.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Status

Tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin (LMH) i 7-10 dage efter THA, TKA og HFK har været anvendt rutinemæssigt på de fleste ortopædkirurgiske afdelinger siden slutningen af 1980'erne. I 1990'erne erkendte man, at en del patienter trods tromboseprofylakse fik symptomgivende VTE i ugerne efter operationen. Dette førte til en række studier, hvori man sammenlignede effekten af traditionel, kortvarig profylakse med 4-5 ugers profylakse. En metaanalyse af disse studier viser, at symptomgivende VTE forekommer hos 1,4% efter langtidsprofylakse og hos 4,2% efter kortvarig profylakse (relativ risiko 0,36; 95% konfidensinterval 0,02-0,67; $p < 0,001$) [6]. Selv om det er vist, at langtidsprofylakse reducerer risikoen for postoperativ VTE, anvendes langtidsprofylakse kun sjældent, formentlig fordi mange finder det problematisk at udskrive patienter til hjemmebehandling med et injektionspræparat.

Fondaparinux

Fondaparinux er et syntetisk pentasakkarid, svarende til den del af heparinmolekylet, som er ansvarlig for heparins potensering af antitrombins antikoagulerende effekt. Fondaparinux bindes kun til antitrombin, mens ufraktioneret heparin i høj grad og LMH i nogen grad også bindes til trombin. Fondaparinux har en væsentlig længere biologisk halveringstid (ca. 14 timer) end ufraktioneret heparin (1-2 timer) og LMH (2-4 timer). Det er derfor muligt at opnå en mere stabil antikoagulerende effekt med en enkelt daglig injektion af fondaparinux end med ufraktioneret heparin og LMH. Den tromboseprofylaktiske effekt af fondaparinux sammenlignet med enoxaparin er evalueret i fire fase III-studier: PENTHIFRA, PENTAMAKS, EPHEBUS og PENTATHLON [7-10]. Alle undersøgelserne vedrørte patienter, der fik foretaget hofte- eller knækirurgi (PENTHIFRA: HFK, PENTAMAKS: TKA, EPHEBUS og PENTATHLON: THA). I PENTAMAKS og PENTATHLON fik kontrolgruppen amerikansk profylakseregimen med enoxaparin 30 mg \times 2 daglig, indledt 12 timer postoperativt. I de øvrige to undersøgelser fik kontrolgruppen europæisk profylakseregimen med enoxaparin

40 mg \times 1 daglig, indledt 12 timer præoperativt. I alle undersøgelserne fik testgruppen fondaparinux 2,5 mg \times 1 daglig indledt 6 \pm 2 timer postoperativt.

Undersøgelserne blev udført med ens design:

- Randomisering i 1:1-ratio
 - Tromboseprofylakse i 5-9 dage
 - Undersøgelse for VTE dag 5-11
 - Primær effektparameter: verificeret VTE til og med dag 11
 - Primær sikkerhedsparameter: blødningskomplikationer, specificeret på følgende måde:
 - letal blødning
 - blødning, som var retroperitoneal, intrakraniell, intraspinal eller involverede andet kritisk organ
 - blødning, som medførte reoperation
 - blødningsindeks ≥ 2 (defineret som antal transfunderede portioner erythrocytter + differencen mellem hæmoglobin før og efter blødning målt i g/dl)
- followup ved fremmøde, pr. brev eller telefonisk dag 35-49 efter operationen.

I **Tabel 2** vises incidensen af VTE i de fire studier. Blødningskomplikationer var generelt sjældne. Letal blødning, kritisk blødning og blødning, som medførte reoperation forekom hos $< 0,5\%$ af patienterne. Letale og kritiske blødninger forekom kun blandt patienter behandlet med enoxaparin, mens der var en lille overvægt af andre blødninger i fondaparinuxgruppen, fortrinsvis hos patienter, der fik den første injektion tidligere end de planlagte seks timer efter operationen

Undersøgelserne viste en samlet absolut reduktion af hyppigheden af verificeret VTE på 6,9% svarende til en relativ risikoreduktion (RRR) på 50,4% og NNT (*number needed to treat*) på 15. Effekten var ensartet fordelt på proksimal og distal DVT i de tre af undersøgelserne, men ikke i PENTATHLON, hvor der heller ikke fandtes statistisk signifikant forskel på forekomsten af primære endepunkter i de to grupper.

De fire publikationer giver også oplysninger om forekomsten af symptomgivende VTE op til dag 11 og dag 49. Det fremgår, at symptomgivende VTE forekom lige hyppigt

Tabel 2. Incidensen af VTE efter HFK, TKA og THA og i de første fire fase III-undersøgelser med fondaparinux.

Undersøgelse	Opera-tions-type	Fondaparinux				Enoxaparin				RRR	p
		n	mg	n/N	%	n	mg	n/N	%		
PENTHIFRA [8]	HFK	849	2,5	52/626	8,3	862	40	119/624	19,1	56,4	$< 0,001$
PENTAMAKS [9]	TKA	526	2,5	45/361	12,5	523	30 \times 2	101/363	27,8	55,2	$< 0,001$
EPHEBUS [10]	THA	1.140	2,5	37/908	4,1	1.133	40	85/919	9,2	55,9	$< 0,0001$
PENTATHLON [11]	THA	1.128	2,5	48/787	6,1	1.129	30 \times 2	66/797	8,3	26,3	0,099
Total		3.643		182/2.682	6,8	3.647		371/2.703	13,7	50,4	$< 0,0001$

VTE: venøs tromboembolisk sygdom; HFK: hoftefrakturkirurgi; TKA: total knæalloplastik; THA: total hoftealloplastik; n: antal randomiserede patienter; RRR: relativ risikoreduktion.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

blandt fondaparinux- som blandt enoxaparinbehandlede patienter. Disse oplysninger er af nogle taget til indtægt for, at fondaparinux kun har effekt på flebografisk DVT og ikke på symptomgivende DVT. Konklusionen er imidlertid ikke korrekt.

Postoperativ VTE udvikles typisk over dage til uger efter operationen. VTE giver symptomer, når tromben har nået en størrelse, så venen okkluderes, eller hvis større trombefragmenter emboliserer til lungerne. Den estimerede mediantid fra artroplastik til symptomatisk VTE er af *White et al* opgjort til 17 dage efter hoftealloplastik og syv dage efter knæalloplastik [11]. Flertallet af patienterne i de fire fondaparinuxundersøgelser må derfor forventes at have fået påvist deres VTE, inden den blev symptomgivende. Ved påvisning af VTE gjaldt det, at *treatment was left to the discretion of the investigators*. Dag 11 var 11,3% af patienterne, der fik enoxaparinprofylakse, blevet sat i AK-behandling mod 6,4% af patienterne, der fik fondaparinuxprofylakse ($p < 10^{-7}$). Da AK-behandling i talrige undersøgelser har vist sig effektivt til at standse videre udvikling af VTE, kan det ikke undre, at patienter, der fik enoxaparinprofylakse, ikke fik symptomatisk VTE i det omfang, man måtte forvente ud fra flebografiresultaterne. Udvikling til symptomgivende niveau blev simpelthen forhindret af AK-behandlingen. Heller ikke opgørelsen af sent optrædende symptomgivende VTE (til dag 49) kan anvendes til sammenligning af effekten af fondaparinux og enoxaparin, da sen VTE fortrinsvis opstod hos patienter, der ikke fik langtidsprofylakse. Langtidsprofylakse blev givet til omkring halvdelen af patienterne, men uden randomisering.

Ud fra de fire undersøgelser kan man af ovennævnte grunde ikke give oplysninger om effekten af fondaparinux på symptomgivende VTE, men der er siden udført yderligere en undersøgelse med fondaparinux, PENTHIFRA PLUS, hvor 656 patienter, der blev opereret for en < 48 timer gammel hoftefemurfraktur, fik fondaparinux i en uge, hvorefter de blev randomiseret til placebo eller fortsat profylakse i yderligere tre uger [12]. Bilateral flebografi blev udført 25-32 dage postoperativt. Ved opgørelse på dag 32 blev der påvist VTE hos 35% i placebogruppen og 1,4% i fondaparinuxgruppen (RRR: 96%; 95% konfidensinterval: 87-100%; $p = 4 \times 10^{-22}$). Symptomgivende VTE forekom hos henholdsvis 2,7% og 0,3% (RRR 89% (95% konfidensinterval: 68-100%, $p = 0,02$). Der var således god overensstemmelse mellem effekten på symptomgivende og ikkesymptomgivende VTE. Ingen patienter fik letale eller kritiske blødningskomplikationer. Blødninger, der medførte reoperation, sås hos 0,6% af patienterne i begge grupper.

Melagatran og ximelagatran

Melagatran er en syntetisk trombinantagonist, der hæmmer trombin uden medvirken af antitrombin. Mens antitrombin og hirudin kun hæmmer frit trombin, hæmmer melagatran også fibrinbundet trombin. Melagatran er i modsætning til

Forkortelser

VTE:	Venøs tromboembolisk sygdom
HFK:	Hoftefrakturkirurgi
THA:	Total hoftealloplastik
TKA:	Knæalloplastik
LE:	Lungeemboli
AK:	Antikoagulans
LMH:	Lavmolekylært heparin
RRR:	Relativ risikoreduktion
NNT:	Number needed to treat

hirudin en reversibel trombinhæmmer og forventes derfor at have et bredere terapeutisk doseringsinterval. Melagatran optages fuldstændigt efter subkutan injektion, men biotilgængeligheden er under 5% efter oral indtagelse. Man har fremstillet et ikkeaktivt lægemiddeldrivat (*prodrug*), ximelagatran, som optages stabilt fra gastrointestinalkanalen med en biotilgængelighed på ca. 20%, hvorefter det i leveren omdannes til melagatran. Den biologiske halveringstid er 2-3 timer [13].

Den tromboseprofylaktiske effekt af melagatran og ximelagatran ved ortopædkirurgi er undersøgt i fase III-studierne METHRO III (THA og TKA), EXPRESS (THA og TKA) og EXULT (TKA). I **Tabel 3** vises en oversigt over studierne (14-17). Fase II-studiet METHRO II viste signifikant lavere hyppighed af VTE blandt patienter, der fik den højeste dosis trombinhæmmer (melagatran 3 mg subkutan \times 2 daglig i 1-3 døgn efterfulgt af ximelagatran 24 mg \times 2 til dag 11), end i kontrolgruppen (dalteparin 5.000 IE subkutan \times 1 daglig i 8-11 dage) (15,1% vs. 28,2%, $p < 0,0001$), men der var samtidig en tendens til flere blødningskomplikationer (5,0% vs. 2,4%, nonsignifikant.) (14). I METHRO III valgte man at indlede tromboseprofylakse med melagatran 4-12 timer postoperativt for derved at nedsætte risikoen for blødningskomplikationer. Undersøgelsen indfriede forventningerne om færre blødninger, men til gengæld var effekten så ikke højere end i kontrolgruppen. I EXPRESS genoptog man præoperativ start på profylaksen med reduceret dosis (2 mg). Man fik da igen højere effekt end i kontrolgruppen, men på ny flere blødningskomplikationer (15). EXULT-studierne viste, at ximelagatran 36 mg \times 2 daglig (men ikke 24 mg \times 2 daglig) indledt dagen efter operationen forebyggede postoperativ VTE mere effektivt end behandling med warfarin påbegyndt om aftenen på operationsdagen [16, 17].

Timing

Bestræbelserne på at eliminere postoperativ VTE har i de seneste årtier ført til talrige randomiserede studier, ofte med ortopædkirurgiske patienter som målgruppe, da tromboseraten her er højere end ved almen kirurgi. Effekten og sikkerheden af AK-midler har i disse studier vist sig at variere betydeligt. Variationen skyldes ikke blot forskelle i de anvendte midlers

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

potens og dosisstørrelse, men i mindst lige så høj grad begrebet timing. Tidspunktet for første dosis og varigheden af behandlingen spiller en afgørende rolle for tromboseprofylaksens effekt og sikkerhed [6, 18].

I USA er der en mangeårig tradition for at anvende warfarin postoperativt som tromboseprofylakse ved ortopædkirurgi. Da LMH blev introduceret, fandt man, at warfarinbehandling indledt om aftenen på operationsdagen var lige så effektivt som LMH, når LMH blev givet 12 timer før eller efter operationen. Warfarinprofylakse bruges derfor stadig på mange amerikanske ortopædkirurgiske afdelinger. LMH har vist sig mere effektivt end warfarin, hvis LMH-profylaksen indledes umiddelbart præoperativt, men LMH er da ledsaget af flere blødningskomplikationer [18]. I NAFTA-undersøgelsen sammenlignede man warfarinprofylakse med 1) dalteparin 2.500 IE < 2 timer præoperativt, efterfulgt af 2.500 IE 4-6 timer postoperativt og 5.000 IE × 1 daglig fra det første postoperative døgn med 2) samme dalteparinregime uden præoperativ injektion. I undersøgelsen blev det vist, at præoperativ administration af dalteparin gav signifikant flere blødningskomplikationer, men ikke signifikant bedre effekt end postoperativt indledt dalteparin [19]. Med den tidlige postoperative injektion af dalteparin opnåede man en lavere hyppighed af postoperativ DVT end med warfarin (13% vs.

24%, $p < 0,001$) uden signifikant højere hyppighed af blødning (2,5% vs. 3,1%).

I fondaparinuxstudierne valgte man at give den første injektion af fondaparinux 6 ± 2 timer efter operationen. Det har vist sig at være et heldigt valg. Subgruppeanalyse af studierne har senere vist, at der ved sammenligning af patienter, der fik første fondaparinuxdosis 4-6 timer postoperativt, med dem, der fik første dosis 6-8 timer postoperativt, ikke var signifikant forskel på hyppigheden af postoperativ VTE (6,4% vs. 7,0%), men førstnævnte gruppe havde signifikant flere blødningskomplikationer (3,2% vs. 2,1%, $p = 0,045$) [18].

Samlet tyder de hidtil udførte undersøgelser på, at det optimale tidspunkt for indledning af tromboseprofylakse med AK-midler er omkring seks timer postoperativt [18]. Tromboseprofylakse, som indledes kort inden operationen eller mindre end seks timer postoperativt, giver flere blødningskomplikationer, men ikke bedre effekt. American Society of Regional Anesthesia and Pain Management anbefaler i deres nyeste konsensusrapport, at tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin først indledes 6-8 timer postoperativt [20].

Effekten af en LMH-injektion 12 timer præoperativt er tvivlsom og aldrig bevist. Baggrunden for denne tradition er, at man i de første undersøgelser med LMH, specielt i Europa, var overbevist om, at profylaksen burde indledes præope-

Tabel 3. Fase III-undersøgelser med melagatran og ximelagatran ved THA og TKA.

Studie (operationstype)	Dosering/ resultater	Melagatran og ximelagatran	Kontrolgruppe
METHRO III (THA+TKA) [15]	Dosering	Start: 4-12 timer postoperativt. 3 mg subkutan × 2 daglig, dag 1-3 24 mg oralt × 2 daglig til dag 7-10	Start: Tolv timer præoperativt. Enoxaparin 40 mg subkutan × 1 daglig i 7-10 dage
	VTE	355/1146 = 31,0%	306/1122 = 27,3% (n.s.)
	Blødning	20/1399 = 1,4%	23/1389 = 1,7% (n.s.)
EXPRESS (THA+TKA) [16]	Dosering	Start: umiddelbart præoperativt. Første dosis: 2 mg subkutan. Efter 12 timer: 3 mg subkutan × 2 dgl, dag 1-3 24 mg oralt × 2 daglig til dag 7-10	Start: 12 timer præoperativt. Enoxaparin 40 mg subkutan × 1 daglig i 7-10 dage
	VTE	231/1141 = 20,3%	315/1184 = 26,6% ($p = 0,0003$)
	Blødning	46/1378 = 3,3%	16/1387 = 1,2% ($p < 0,02$)
EXULT A (TKA) [17]	Dosering	Start: morgenen efter operationen. 24/36 mg oralt × 2 dagligt i 7-12 dage	Start: aftenen på operationsdagen. Warfarin i 7-12 dage
	VTE	24 mg: 153/614 = 24,9% 36 mg: 128/629 = 20,3%	168/608 = 27,6% (n.s.) ($p = 0,003$)
	Blødning	24 mg: 5/614 = 0,8% 36 mg: 5/629 = 0,8%	4/608 = 0,7% (n.s.) (n.s.)
EXULT B (TKA) [18]	Dosering	Start: morgenen efter operationen. 36 mg oralt × 2 dagligt i 7-12 dage	Start: aftenen på operationsdagen. Warfarin i 7-12 dage
	VTE	221/982 = 22,5%	308/967 = 31,9% ($p < 0,001$)
	Blødning	11/1151 = 1,0%	5/1148 = 0,4% (n.s.)

THA: total hoftealloplastik; TKA: total knæalloplastik; VTE: venøs tromboembolisk sygdom; n.s.: nonsignifikant.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

rativt, men injektion af dosis kort før operationen gav for mange blødningskomplikationer. Hvis man indledte profylaksen 12 timer præoperativt og derefter gav en injektion hver 24. time, undgik man blødningsproblemerne. Meget tyder nu på, at man også mister en del af effekten, idet den anden injektion derved gives for sent. Med optimeret timing af enoxaparinprofylaksen i fondaparinuxstudierne er det sandsynligt, at forskellen på enoxaparin og fondaparinux ville have været mindre, men den længere halveringstid af pentasakkaridet taler for, at forskellen næppe vil blive elimineret.

Fremtiden

Tromboseprofylakse med fondaparinux reducerer forekomsten af VTE efter hofte- og knækirugi mere effektivt end hidtil anvendte regimer. Behandlingen medfører ikke mere blødning end hidtil anvendt profylakse, hvis den første dosis gives 6-8 timer efter operationen. Effekten afhænger af varigheden af profylaksen. I PENTHIFRA-studiet opstod der VTE hos 11,3% af de patienter, der fik fondaparinux i ≤ 5 dage, og hos 7,9% af de patienter, der fik fondaparinux i 6-11 dage, mens der kun hos 1,4% af de patienter, der i PENTHIFRA PLUS-studiet fik 28 dages profylakse, udvikledes VTE (12).

Profylakse med fondaparinux er dyrere end profylakse med LMH, men ved korttidsprofylakse er de øgede udgifter til profylakse mindre end udgifterne til undersøgelse og behandling af sparede tilfælde af VTE [21]. Langtidsprofylakse er indiceret ved hoftekirurgi, specielt hos patienter, der har øget tromboseisiko på grund af langsom mobilisering, cancer, påvist trombofili og tidligere VTE.

Melagatran/ximelagatran er et kommende alternativ til LMH og warfarin. Effekten er bedre end den, man opnår med warfarin, og mindst lige så god som ved LMH-profylakse. Ximelagatran har potentiale som oralt middel til langtids-tromboseprofylakse efter kirurgi. Prisen er endnu ukendt.

Korrespondance: *Jørn Dalsgaard Nielsen*, Københavns Amts Trombosecenter & Koagulationslaboratorium, Klinisk Biokemisk Afdeling, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: joeda@gentoftehosp.kbhamt.dk

Antaget: 5. august 2004.

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
2. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-8.
3. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119(suppl 1):132S-175S.
4. White RH, Gettner S, Newman JM et al. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000;343:1758-64.
5. Cosmi B, Legnani C, Cini M et al. Thrombophilia and residual vein thrombosis are independent risk factors for recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2003;(suppl 1): abstract OC150.
6. Hull RD, Pineo GF, Stein PD et al. extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001;135:858-69.
7. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-304.
8. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
9. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359:1715-20.
10. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359:1721-6.
11. White RH, Romano PS, Zhou H. Incidence and time course of thromboembolic outcome following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158:1525-31.
12. Eriksson BI. Improvements in the prevention of postoperative venous thromboembolism in hip fracture patients. *Orthopedics*. 2003;26(suppl 8):851-8.
13. Gustafsson D, Elg M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its active metabolite melagatran: a mini-review. *Thromb Res* 2003;109:S9-S15.
14. Eriksson BI. Clinical experience of melagatran/ximelagatran in major orthopaedic surgery. *Thromb Res* 2003;109:S23-S9.
15. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT et al. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost* 2003;1:2490-6.
16. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003;349:1703-12.
17. Colwell CW, Berkowitz SD, Comp PC et al. Randomized, double-blind comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, and warfarin to prevent venous thromboembolism (VTE) after total knee replacement (TKA): EXULT B. *Blood* 2003;102 :abstract 39.
18. Raskob GE, Hirsh J. Controversies in the timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 2003;124(suppl):379-85.
19. Hull R, Pineo G, Francis C et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double blind, randomized comparison: North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:2199-2207.
20. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (The second ASRA consensus conference on neuraxial anesthesia and anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172-97.
21. Gundgaard J, Olsen J. Cost effectiveness of fondaparinux compared to enoxaparin as venous thromboembolism prophylaxis in Denmark. Rapport fra Center for anvendt sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering. Syddansk Universitet, 2003.