



Diz ve kalça artroplastisi sonrası ardışık terapi modalitelerinin (enoksaparin sonrası rivaroksaban veya dabigatran) tek başına enoksaparin kullanımı ile karşılaştırılması

Turhan ÖZLER, Çağatay ULUÇAY, Ayberk ÖNAL, Faik ALTINTAŞ

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Majör ortopedik cerrahiler sonrası venöz tromboembolizm ve pulmoner embolinin önlenmesi hayati önem taşır ve bu konuda yeni tedavi modaliteleri geliştirilmektedir. Bu çalışmada diz ve kalça artroplastisi sonrası ardışık terapi modalitelerinin (enoksaparin sonrası rivaroksaban veya dabigatran) tek başına enoksaparin kullanımı ile karşılaştırılmasını amaçladık.

Çalışma planı: Bu prospektif, randomize, körlü olmayan çalışmada; total diz artroplastisi veya total kalça artroplastisi operasyonu yapılan 247 hastanın arasından uygun olan 180 hastaya operasyon sonrası derin ven trombozu profilaksisi amacıyla sadece enoksaparin (enoksaparin grubu) veya ardışık terapi modaliteleri (hastanede yatış süresince enoksaparin ve taburculuk sonrası rivaroksaban veya dabigatran [rivaroksaban grubu], [dabigatran grubu]) uygulandı. Tedavi modalitelerinin etkinlikleri semptomatik veya Doppler USG ile tanısı koyulmuş derin ven trombozunu önlemeleri iken güvenlikleri profilaksi periodu sırasında görülen kanama sıklığı olarak belirlendi.

Bulgular: Altıncı haftada yapılan Doppler USG ile hiçbir hastada derin ven trombozuna rastlanmadı. Hastanede yatış süresince sadece iki majör kanamaya rastlandı (enoksaparin grubunda bir [%1.6], dabigatran grubunda bir [%1.6]). Taburculuk sonrası hiçbir hastada majör kanamaya rastlanmadı. Üç grup arasında kanama açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Çıkarımlar: Ardışık tedavi modaliteleri, hastanede yatış süresince enoksaparin uygulamasının güvenilirliğinden ve taburculuk sonrası yeni oral antikoagülanların kullanım kolaylığından faydalanılabilir.

Anahtar sözcükler: Derin ven tromboembolizm; yeni oral antikoagülan ilaçlar; ardışık terapi.

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli majör ortopedik cerrahilerden sonra görülebilen, hayatı tehdit eden komplikasyonlardır. Total diz artroplastisi sonrası 10 gün, total kalça artroplastisi sonrası 30 gün düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılarak yapılan rutin profilaksiye rağmen %10'lara varan oranlarda görülebilen bu komplikasyonlarla başedebilmek

için yeni ilaçların ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesi konusunda araştırmalar yapılmaktadır.^[1,2]

Düşük molekül ağırlıklı heparinler majör ortopedik cerrahiler sonrası DVT profilaksisinde venöz tromboemboli profilaksisi kılavuzlarının ışığında yaygın olarak kullanılmaktadır.^[3] DMAH'lerin subkütan uygulanmaları taburculuk sonrası bu tedavi modalitesini

Yazışma adresi: Dr. Ayberk Önal, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Tel: +90 216 – 578 40 46 e-posta: ayberkonan@gmail.com

Başvuru tarihi: 19.06.2014 **Kabul tarihi:** 02.09.2014

©2015 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu

www.aott.org.tr adresinde

doi: 10.3944/AOTT.2015.14.0219

Karekod (Quick Response Code)



komplike hale getirmektedir. Geliştirilen yeni oral antikoagülanlar (YOA) her yerde bulunabilmektedir ve yakın zamanda DMAH'in yerine geçebilirler. Bu ilaçlar stabil ve öngörülebilir parmakokinetik ve parmakodinamik profillere sahiptir ve direkt trombin inhibitörü dabigatran ve faktör Xa inhibitörü rivaroksaban ile enoksaparinin diz ve kalça artroplastisi sonrası DVT profilaksisinde etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır.^[4-11] Toplam 38.747 hasta içeren 16 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde semptomatik venöz tromboemboli riskinin enoksaparinle karşılaştırıldığında rivaroksaban için daha düşük, dabigatran ve apiksaban için ise aynı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, relatif kanama riskinin ise rivaroksaban için daha yüksek, dabigatran için aynı, apiksaban için ise daha düşük olduğu gösterilmiştir.^[12] Bu çalışmalar ışığında güncel DVT profilaksisi kılavuzlarında total diz artroplastisi (TDA) ve total kalça artroplastisi (TKA) sonrası DVT profilaksisinde DMAH'ler hala öncelikli olarak önerilse de YOA kullanımını da önerilmektedir.^[3]

Biz DMAH ve YOA modalitelerini kombine ederek her iki modalitenin de avantajlarından faydalanmayı amaçladık. Bu kombinasyonda, kanıtlanmış güvenilirlikleri sebebiyle hastanede yatış sırasında DMAH ve kullanım kolaylığı sebebiyle taburculuk sonrası YOA kullanıldı. Bu çalışmada hastanede yatış sırasında enoksaparin, taburculuk sonrası ise rivaroksaban veya dabigatran kullanılan iki ardışık terapi modalitesi etkinlik ve güvenlik açısından tek başına enoksaparin kullanımı ile karşılaştırıldı.

Hastalar ve yöntem

Bu prospektif, randomize, körlü olmayan çalışmada total TKA (89) veya TDA (91) operasyonu uygulanan 247 hasta arasından dahil edilme kriterlerine uyan 180 hasta seçilerek standart tedavi (TKA için toplam 30 gün ve TDA için toplam 10 gün olacak şekilde hastanede kalış süresince 2x0.3 ml ve taburculuk sonrası 1x0.4 ml enoksaparin [enoksaparin grubu]), rivaroksaban ile ardışık terapi (TKA için toplam 30 gün ve TDA için toplam 10 gün olacak şekilde hastanede kalış süresince 2x0.3 ml ve taburculuk sonrası 1x10 mg rivaroksaban [rivarok-

xaban grubu]) veya dabigatran ile ardışık terapi (TKA için toplam 30 gün ve TDA için toplam 10 gün olacak şekilde hastanede kalış süresince 2x0.3 ml ve taburculuk sonrası 1x220 mg dabigatran [dabigatran grubu]) uygulanmak üzere randomize edildi. Çalışma her grupta 60 hasta olacak şekilde üç grup olarak dizayn edildi. Mart 2011 ve Haziran 2013 tarihleri arasında TKA ve TDA yapılan toplam 247 hasta arasından dahil edilme kriterlerine uyan ilk 60 hasta enoksaparin grubu, ikinci 60 hasta rivaroksaban grubu ve üçüncü 60 hasta dabigatran grubu olarak belirlendi. Enoksaparin grubundaki 22 erkek, 38 bayan hastanın ortalama yaşı 67 (40-87 yaş), rivaroksaban grubundaki 17 erkek, 43 bayan hastanın ortalama yaşı 65 (45-80 yaş) ve dabigatran grubundaki 23 erkek, 37 bayan hastanın ortalama yaşı 68'di (49-82 yaş) (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünden bilgilendirilmiş onam alındı.

TKA veya TDA operasyonu geçirmiş, 18 yaşın üstündeki 50 kilogramdan ağır hastalar çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri; kalıtsal veya kazanılmış kanama bozukluğuna sahip olmak; son üç ay içerisinde majör cerrahi geçirmiş olmak, myokard enfarktüsü geçirmiş olmak veya kontrol edilemeyen hipertansiyon atağı geçirmiş olmak; hemorajik inme geçirmiş olmak; son 6 ay içerisinde gastrointestinal veya ürogenital kanama geçirmiş olmak; ciddi karaciğer hastalığı veya ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 30 mL/dakikanın altı); aktif malignite ve platelet miktarının $100 \times 10^9/L$ nin altında olması olarak belirlendi.

Tüm hastalar aynı cerrah tarafından opere edildi ve TDA operasyonları pnömatik turnike altında gerçekleştirildi. TKA operasyonlarının tümü genel anestezi altında gerçekleştirildi fakat 91 TDA operasyonunun sadece 20'sinde genel anestezi uygulandı (enoksaparin grubunda 30 hastanın beşi, rivaroksaban grubunda 28 hastanın 8'i ve dabigatran grubunda 33 hastanın yedisi). Hastaların tümüne operasyon sonrası 12. saatte başlanacak şekilde hastanede yatış süresince 2x0.3 ml enoksaparin enjeksiyonları yapıldı. Ortalama hastanede kalış süresi enoksaparin, rivaroksaban ve dabigatran grupları için sırası ile 4.1, 4.2 ve 4.1 gün idi. Rejyonel anestezi uygulanan hastalarda ikinci veya üçüncü gün kateter çekilmesi esnasında 1 doz enoksaparin atlandı. Tabur-

Tablo 1. Gruplar.

	Enoksaparin grubu	Rivaroksaban grubu	Dabigatran grubu
Ortalama yaş	67 (40-87 yaş)	65 (45-80 yaş)	68 (49-82 yaş)
Cinsiyet	22 erkek, 38 kadın	17 erkek, 43 kadın	23 erkek, 37 kadın
Total diz artroplastisi	30	28	33
Total kalça artroplastisi	30	32	27

Tablo 2. Majör ve minör kanama kriterleri.

Majör ve minör kanama kriterleri	
Majör kanama	
Fatal kanamalar	
Hemoglobin miktarında 2 g/ml'den fazla düşüğe sebep olan veya 2 üniteden fazla kan transfüzyona sebep olan kanamalar	
Tedavinin kesilmesine sebep olan veya reoperasyon gerektiren kanamalar	
Sempomatik retroperitoneal, intrakranial, intraoküler veya intraspinal kanamalar	
Minör kanama	
25 cm ² 'den geniş ekimozlar	
Yara yeri hematomu (100 cm ² 'den geniş)	
Beş dakikadan uzun süren spontan burun veya dişeti kanamaları	
Spontan rektal kanamalar	
Spontan makroskopik hematüri veya üriner kateter varlığında 24 saatten uzun süren hematüri	

Tablo 3. Majör ve minör kanamalar.

	Enoksaparin grubu	Rivaroksaban grubu	Dabigatran grubu
Hastanede yatış sırasında majör kanama	1	–	1
Hastanede yatış sırasında minör kanama	3	2	2
Taburculuk sonrası minör kanama	2	3	2

culuk sonrası anoksaparin grubundaki hastalara 1x0.4 ml enoksaparin, rivaroxaban grubundaki hastalara 1x10 mg rivaroxaban ve dabigatran grubundaki hastalara ise 1x220 mg dabigatran uygulandı. Toplam profilaksi süresi TDA için 10, TKA için ise 30 gün idi.

Tedavi modalitelerinin etkinliklerinin karşılaştırılmasında operasyon sonrası altı hafta süresince semptomatik veya Doppler USG ile tanısı koyulmuş DVT ve pulmoner embolinin önlenmesi değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların tümü operasyon sonrası altıncı haftada aynı radyolog tarafından DVT taraması için Doppler USG ile değerlendirildi. Yapılan Doppler USG'lerin masrafı kurum tarafından karşılandı. Tedavi modalitelerinin güvenilirliğinin karşılaştırılmasında ise DVT profilaksisi süresince karşılaşılan majör ve minör kanamalar değerlendirildi.^[6] Fatal kanamalar, hemoglobin miktarında 2 g/ml'den fazla düşüğe sebep olan kanamalar, iki üniteden fazla kan transfüzyona sebep olan kanamalar, tedavinin kesilmesine sebep olan veya reoperasyon gerektiren kanamalar, semptomatik retroperitoneal, intrakranial, intraoküler veya intraspinal kanamalar majör kanama olarak kabul edildi (Tablo 2). 25 cm²'den geniş ekimozlar, yara yeri hematomu, beş dakikadan uzun süren spontan burun veya dişeti kanamaları, spontan rektal kanamalar, spontan makroskopik hematüri veya üriner kateter varlığında 24 saatten uzun süren hematüri minör kanama olarak kabul edildi

(Tablo 2). Minör ve majör kanamalar YOA kullanımına bağlı relatif riskin anlaşılması için yatış sırasında ve taburculuk sonrası gelişen kanamalar olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Gruplarda görülen toplam kanama sayısı ve taburculuk sonrası görülen kanama sayısı ayrı ayrı karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS paket programı kullanılarak yapıldı (NCSS İstatistik programı, Kayville, UT, ABD). Güvenlik ve etkinlik verileri tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Üç grup demografik veriler ve uygulanan cerrahi prosedürler yönünden benzerdi. TDA veya TKA operasyonu uygulanan 180 hastanın hiçbirinde operasyon sonrası altı hafta içerisinde DVT veya pulmoner emboli görülmedi. Operasyon sonrası altıncı haftada yapılan Doppler USG incelemesinde de hiçbir hastada DVT gözlenmedi.

Hastanede yatış süresince toplam 2 majör kanama ile karşılaşıldı (enoksaparin grubunda bir [%1.6], dabigatran grubunda bir [%1.6]). Taburculuk sonrası hiçbir hastada majör kanama görülmedi. Enoksaparin grubunda toplam beş (%8, hastanede yatış süresince üç, taburculuk sonrası iki), rivaroxaban grubunda toplam beş (%8, hastanede yatış süresince iki, taburculuk sonrası



Sekil 1. Total kalça artroplastisi sonrası görülen bir minör kanama (100 cm²'den geniş yara hematomu). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

üç) ve dabigatran grubunda toplam dört (%6, hastanede yatış süresince iki, taburculuk sonrası iki) minör kanama görüldü (Figür 1, Tablo 3). Üç grup arasında total minör kanama sayısı ve operasyon sonrası minör kanama sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Tartışma

Yaptığımız bu çalışmanın sonuçları, TKA ve TDA sonrası DVT profilaksisinde enoksiparin ile birlikte rivaroxaban ve dabigatran kullanılarak yapılan ardışık terapi modalitelerinin tek başına enoksiparin kullanımı kadar güvenli etkili olduğu gösterdi. Çalışmamızda kullanılan toplam hasta sayısı bu sonucu çıkarmak için yeterli olmasa da gruplar arasında etkinlik veya güvenilirlik açısından istatistiksel anlamlılık yaratacak bir fark görülmedi.

Yeni oral antikoagülanlar klasik enoksiparin profilaksisine alternatif olarak geliştirilmiş yeni antikoagülan ajanlardır fakat enoksiparin tedavisinin kanıtlanmış güvenlik ve etkinlik profili bu modaliteyi majör ortopedik cerrahiler sonrası DVT profilaksisinde ilk seçenek yapmaktadır.^[3] Literatürde YOA ile Kuzey Amerika (2x0.3 ml) ve Avrupa (1x0.4 ml) enoksiparin rejimlerini karşılaştıran birçok faz III çalışma bulunmaktadır, yaptığımız çalışmada ise tüm hastalara hastanede kalış süresinde 2x0.3ml, taburculuk sonrasında ise 1x0.4 ml enoksiparin uygulandı.

Yukarıda bahsi geçen faz III çalışmaların meta-analizleri küçük farklılıklar gösterse de temelde benzer sonuçlar vermektedir. Toplam 32.144 hastanın incelendiği 10 randomize kontrol çalışmasının havuz-analizinde; TKA ve TDA sonrası YOA kullanımının Avrupa enoksiparin rejimine göre DVT insidansının

ve buna bağlı mortalitenin azaltılması açısından daha etkili olduğu ve aynı güvenlik profiline sahip olduğu fakat Kuzey Amerika enoksiparin rejimi ile aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.^[13] Bir diğer indirekt karşılaştırma çalışmasında ise 38747 hastanın değerlendirildiği 16 çalışma incelenmiş ve YOA'ların TDA ve TKA operasyonu sonrası daha fazla kanama komplikasyonuna sebep olduğu ve sistemik venöz tromboemboli riskinin rivaroksaban ile enoksiparinden daha az, dabigatran ve apiksaban ile ise enoksiparinle aynı olduğu gösterilmiştir.^[14] TKA ve TDA sonrası DVT profilaksisinde dabigatran ve rivaroxaban profilaksilerinin karşılaştırıldığı bir başka indirekt karşılaştırma çalışmasında ise 1x10 mg rivaroxaban kullanımının 1x220 mg dabigatran kullanımına göre DVT riskini düşürdüğü ve kanama komplikasyonları açısından iki grup arasında farklılık olmadığı rapor edilmiştir.^[12] Rivaroxaban kullanımından sonra diğer tedavi modalitelerine göre daha fazla kanama komplikasyonu görüldüğünü gösteren çalışmalar olmasına rağmen rivaroxaban kullanımının güvenilirliğinin enoksiparin ve diğer YOA ile aynı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Lazo-Langner ve arkadaşları tarafından yapılan, TDA veya TKA operasyonu geçirmiş 24321 hastanın değerlendirildiği çalışmada; DMAH kullanımı ile rivaroxaban kullanımı karşılaştırılmış, rivaroxaban kullanılan hastaların operasyon sonrası ilk 30 gün içerisinde DVT nedeniyle hastaneye yatış sayısının daha düşük olduğu fakat kanama komplikasyonları sebebiyle hastaneye yatış sayısının aynı olduğu gösterilmiştir.^[15] Levitan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise; TDA veya TKA sonrası rivaroxaban kullanımının enoksiparin kullanımına göre DVT profilaksisinde daha efektif olduğu ve aynı güvenlik profiline sahip olduğu rapor edilmiştir.^[16]

Yukarıda belirtildiği gibi, YOA etkinlikleri faz III klinik çalışmalarla gösterilmiştir fakat aynı çalışmalarda bu tedavi modalitelerinin (özellikle rivaroxaban) klasik enoksiparin profilaksisine göre daha fazla kanamaya yol açtığı da rapor edilmiştir. Literatürde TKA ve TDA sonrası majör venöz tromboemboli (Proksimal DVT ve fatal veya non-fatal pulmoner emboli) insidansı YOA profilaksisi ile %1.3 ve enoksiparin profilaksisi (Kuzey Amerika ve Avrupa profilaksileri ortalaması) ile %2.2; majör kanama insidansı ise YOA profilaksisi ile %0.8 (rivaroxaban için daha fazla [relatif risk 1.88]) ve enoksiparin profilaksisi (Kuzey Amerika ve Avrupa profilaksileri ortalaması) ile %0.8 olarak rapor edilmiştir.^[13] Çalışmamızda literatür ile uyumlu bir şekilde toplam iki (%1.1) majör kanama (ikisi de hastanede yatış esnasında) görülürken hiç majör venöz tromboemboli görülme-

di.^[17] Yaptığımız çalışma sonucunda literatürden farklı olarak YOA ile ardışık terapi ile majör kanama riskinde enoksaparin kullanımına göre herhangi bir artış gözlemlenemedik. Bu farklılık majör kanamaların büyük çoğunluğunun görüldüğü hastanede yatış süresince tüm hastaların enoksaparin kullanması ile açıklanabilir.

Bu çalışmanın temel zayıf yönü toplam hasta sayısının azlığı idi. Daha fazla sayıda hastanın kullanılacağı, homojen gruplar oluşturulacak çalışmalar ile ardışık tedavi modalitelerinin etkinlik ve güvenlikleri daha iyi anlaşılabilir. Yeni oral antikoagülanlar kanıtlanmış etkinlikleri ve kolay kullanımları ile düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımına iyi bir alternatif olsalar da enoksaparin göre daha fazla kanamaya sebep olmaları nedeniyle derin ven trombozu profilaksisinde enoksaparin kullanımı hala birinci seçenektir. Ardışık terapi modalitelerinin kullanılması ile hastanede yatış süresince enoksaparin kullanımının güvenilirliği ve taburculuk sonrası yeni oral antikoagülanların kullanım kolaylığı tek başına enoksaparin kullanımı ile aynı etkinliğe sahip olacak şekilde kombine edilebilir.

Çıkar örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594–604.
- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487–98.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, 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;141(2 Suppl):278–325.
- Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost* 2010;103:572–85.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178–85.
- Re-Mobilize Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1–9.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949–56.
- Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105:721–9.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765–75.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31–9.
- Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial *Lancet* 2009;373:1673–80.
- Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012;344:3675.
- Nieto JA, Espada NG, Merino RG, González TC. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res* 2012;130:183–91.
- Lereun C, Wells P, Diamantopoulos A, Rasul F, Lees M, Sengupta N. An indirect comparison, via enoxaparin, of rivaroxaban with dabigatran in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *J Med Econ* 2011;14:238–44.
- Lazo-Langner A, Fleet JL, McArthur E, Garg AX. Rivaroxaban vs. low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2014;12:1626–35.
- Levitan B, Yuan Z, Turpie AG, Friedman RJ, Homering M, Berlin JA, et al. Benefit-risk assessment of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:157–67.
- Altıntaş F, Gürbüz H, Erdemli B, Atilla B, Ustaoglu RG, Oziç U, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in major orthopaedic surgery: A multicenter, prospective, observational study. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42:322–7.