

2.7 Hälsoekonomiska studier av profylax

Slutsatser*

- Kostnaden per undviken episod av venös tromboembolism blir lägre med lågmolekylärt heparin än med heparin (3).
- Underlaget är bristfälligt för att värdera om kostnaden per undviken episod av VTE är lägre med förlängd profylax (4).

Material

De hälsoekonomiska analyserna av profylax mot venös tromboembolism omfattar ett stort antal kombinationer av operationer, interventioner, regimer, uppföljningstider, effekter samt kostnader. En första bedömning av 30 hälsoekonomiska studier gjordes med avseende på design, intervention, storlek, underlag för effekter och kostnader samt analys. Totalt exkluderades 13 av studierna. Förutom att dessa inte bedömdes ha tillräcklig kvalitet var de vanligaste anledningarna att metoderna inte visats ha effekt, inte användes i Sverige, byggde på fallserier, hade en outvecklad analys av effekter, att enbart vissa kostnader var inkluderade eller var räkneexempel snarare än analyser. De resterande studierna har grupperats per specialitet.

* Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde. Graderingen görs i fyra nivåer; (1) starkt vetenskapligt stöd, (2) måttligt stöd, (3) svagt stöd eller (4) vetenskapliga underlaget är bristfälligt eller saknas helt. Se vidare Kapitel 1.8.

Resultat

Allmän och gynekologisk onkologisk kirurgi

Tre studier har analyserat hälsoekonomiska aspekter vid allmän samt gynekologisk onkologisk kirurgi [6,11,13]. En modell används för att studera effekter och kostnader vid profylax med heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH) samt intermittent kompressionsbehandling (IPC) jämfört med ingen profylax [11]. Denna studie är en detaljerad genomgång av effekter men har mycket knapphändiga källor för att beräkna kostnaderna. Kostnaden blir lägre med heparin och därefter med IPC. Anledningen är det höga pris som i studien debiterats för LMWH.

I en mycket stor RCT jämförs LMWH med UFH vid kolorektal kirurgi [6]. Risken för att drabbas av DVT eller stor blödning var väsentligen lika med dessa regimer. Eftersom LMWH hade mer än tio gånger högre läkemedelskostnad fick denna regim en totalkostnad som var tre till fyra gånger högre. Kostnaderna är hämtade från faktiskt vårdutnyttjande vid ett enda sjukhus. En mycket detaljerad analys gjordes med hjälp av olika alternativa antaganden om effekter och kostnader.

I en studie av gynekologisk onkologisk kirurgi jämfördes risken för DVT, LE samt dödlighet i LE för tre typpatienter [13]. Den billigaste och mest kostnadseffektiva strategin var att använda kompressionsstrumpor. Denna studie baserades på många antaganden från 1970- och 80-talet utöver en aktuell litteraturgenomgång. Kostnaderna som hämtats från ett fåtal sjukhus är från år 1998.

I Kapitel 2.2 har sammanfattats att profylax med LMWH är likvärdigt med UFH för VTE samt att risken för LE är lägre med LMWH. Såväl IPC samt graderade kompressionsstrumpor (GCS) förebygger asymtomatisk DVT. De hälsoekonomiska studierna visar små om ens några skillnader i effekter. De direkta kostnaderna som använts kommer ofta från ett enda sjukhus. Det har också varit mycket stora skillnader mellan läkemedelskostnaden för LMWH och UFH. Kostnaden per patient per regim påverkas därmed framför allt av läkemedlets pris och kostnader för att injicera det.

Studierna visar att behandling med UFH var billigare per patient samt per undviken VTE. Detta berodde främst på lägre läkemedelskostnader för UFH. En studie har givits ett medelhögt bevisvärde och de båda övriga lågt. I och med att kostnaderna är baserade på oftast en enda lokal källa i ett annat sjukvårdssystem går det inte att direkt överföra erfarenheterna till svenska förhållanden.

Trauma

I Kapitel 2.2 sammanfattades att profylax vid vård av traumapatienter med LMWH ger bättre effekt än UFH. Läkemedel anges också vara bättre än mekaniska metoder eller ingen profylax. En metaanalys visar dock ingen påtaglig effekt av profylax.

Den mest genomarbetade studien bygger på en RCT [5]. Kostnaderna är däremot beräknade från avgifter vid ett enda sjukhus i USA 1998. Detta är en modellstudie som finner mycket små absoluta skillnader i effekter jämfört med UFH till LMWH:s fördel. Användningen av LMWH leder till en merkostnad per undviken VTE motsvarande 1 700 USD. Två andra analyser är baserade på flera mindre studier av profylax vid trauma [16,17]. Kostnaderna är däremot hämtade från helt andra områden, profylax vid bukkirurgi respektive ortopedi. LMWH ger även här väsentligen högre kostnader såväl för läkemedlet som totalt jämfört med UFH.

Vård av patienter som drabbats av trauma sker oftast på intensivvårdsavdelningar och kan erfordra stora resurser. VTE är en känd komplikation och profylax kan således bidra till att minska kostnaderna. Patienter som drabbats av trauma är mycket svåra att studera. En anledning är att skadorna kan ha drabbat olika organ, ha olika svårighetsgrad samt behandlats olika. Att därtill samla in uppgifter om resursfördelning och kostnader är också komplicerat.

Ingen studie har analyserat kostnader och effekter för samma grupp av patienter. I stället har använts modeller där effekterna tagits från olika typer av profylax och de priser/kostnader som använts kommer oftast från ett enda sjukhus. Det är stora skillnader i läkemedelskostnader

mellan UFH och LMWH i dessa analyser. Studierna har givits lågt bevisvärde.

Ortopedisk kirurgi

I totalt åtta studier har kostnader och effekter av profylax vid operation med höft- och knäledsplastik undersökts [2,3,4,7,8,9,12,14]. En av dessa studier avsåg knäledsplastik [8]. Samtliga studier utom en är modeller där antingen en hypotetisk patient eller kohort studerats [2].

De åtta studierna redovisar helt olika kombinationer och regimer av profylax. Den vanligaste jämförelsen avser UFH med LMWH. Alternativens effekter och kostnader är oftast detaljerat beskrivna. Genomgående har ett flertal olika källor använts för att uppskatta den postoperativa risken för VTE samt ibland även kostnaderna. Ett flertal studier har dock använt kostnadsuppgifter från helt andra typer av verksamheter. När en faktisk uppföljning gjorts av resursutnyttjande är den oftast baserad på förhållanden vid ett enda sjukhus i ett land.

De flesta studierna visar mycket måttliga skillnader i effekter mellan olika typer av interventioner. I absoluta termer kan det handla om någon eller några procentenheters skillnad mellan regimer med LMWH jämfört med UFH. Det finns en tendens till att studierna visar att LMWH kostar mer än UFH per patient men något mindre per undviknen VTE. Det finns ingen möjlighet att bedöma hur stabila dessa beräkningar egentligen är, vare sig med avseende på kostnader eller eventuella besparingar per undviknen VTE. Ett antal studier har även analyserat postoperativ profylax med warfarin. Denna behandling förekommer inte i Sverige.

Flera modellstudier har också mycket grundligt analyserat förändringar av resultaten vid olika alternativa antaganden. Kvar står dock att ofta betraktas endast en typ-patient och därefter ändras alla sannolikheter för VTE, antingen en i taget eller flera simultant. De kostnader som har analyserats är ofta tagna från en enda lokal källa och inte heller analyserade med avseende på fördelning mellan olika patienttyper. Det finns därför ingen möjlighet att bedöma hur stabila dessa begränsningar

egentligen är, vare sig med avseende på kostnader eller eventuella besparingar per undviken VTE.

Fyra studier har granskat effekter och kostnader vid förlängd profylax, 2–4 veckor efter höftledsplastik [2,4,12,14]. En av dessa studier inkluderar behandling med antivitamin K-antagonister, (AVK) sex alternativt 12 veckor, men denna behandling är inte aktuell som långtidsprofylax i Sverige [14]. En annan studie jämför LMWH och UFH [12]. Det har antagits att dessa regimer har samma effekt under fyra veckors behandling som två veckor, vilket inte var visat i studien. Endast en studie är baserad på RCT med samtidig uppföljning av vårdutnyttjandet [2]. Den hälsoekonomiska analysen är dock knapp och svåröverskådlig. Dessutom antas att för besparing ska kunna visas måste mer än hälften av patienterna kunna injicera sig själva med LMWH. I huvudstudien var patienternas medianålder 70 år.

Samtliga studier utom en har givits lågt bevisvärde. Generaliserbarheten av dessa studier är därför låg.

Allmänkirurgi och ortopedisk kirurgi

Tre studier har samtidigt analyserat konsekvenserna av profylax såväl inom allmän kirurgi som ortopedisk kirurgi. En studie jämför kostnaderna mellan ingen profylax, expektans och behandling vid VTE, allmän profylax med LMWH eller UFH [1]. Man finner att billigaste strategi per patient var allmän profylax med LMWH. Denna studie hade dock ett litet underlag för kostnadsdata från ett sjukhus. Två modellstudier är baserade på samma metaanalys för att bedöma effekter av UFH jämfört med LMWH. I och med att metaanalysen redovisar en halverad risk för VTE med LMWH anger dessa studier att besparingar kan nås med hjälp av allmän profylax med LMWH. Det är måttliga skillnader i läkemedelskostnader mellan UFH och LMWH [10,15]. Den ena av dessa studier är dock baserad på ett mycket litet underlag för att beräkna resursutnyttjande och kostnader. Den andra studien har från nationella prislistor även kalkylerat med besparingar på samhällsnivå med LMWH. Samtliga studier har bedömts ha lågt bevisvärde.

Diskussion

Hälsoekonomiska studier av profylax är huvudsakligen genomförda med modeller. Uppgifter om vilka effekter som olika regimer medför är oftast tagna från en stor mängd olika källor. Data om kostnader är också oftast tagna från helt andra källor än effekterna. Endast en studie inom kirurgi har fått ett medelhögt bevisvärde [6]. Anledningen är att den analyserar effekter och kostnader inom en mycket stor RCT. En studie av total höftplastik har getts medelhögt bevisvärde [7]. Anledningen är att tre RCT utnyttjats och att kostnaden för UFH respektive LMWH skiljer sig måttligt. Analysen är grundligt redovisad.

Övriga studier har getts ett lågt bevisvärde. Den vanligaste anledningen är fragmentarisk analys, kostnader från disparata källor samt att komplikationer inte beaktats.

Kostnaden blir lägre vid profylax med heparin än med orala antikoagulantia men de senare används inte i Sverige för denna indikation. Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att profylax med LMWH leder till lägre kostnader per undviken VTE än UFH. Tidiga studier som jämfört dessa regimer visade högre kostnader med LMWH, främst beroende på stor skillnad i pris. Senare modellstudier med mindre skillnader i läkemedelspriser visar besparingar med LMWH. Det finns inga studier som visar att enskilda LMWH skulle vara mer effektiva eller ge högre besparingar än andra. En förlängd profylax efter operation kan leda till lägre kostnader. Detta har inte visats i RCT utan enbart i modellstudier.

För samtliga tabeller gäller följande förkortningar:

CAND = kanadensiska dollar

CCA = kostnads-konsekvensanalys

CEA = kostnads-effektanalys

CMA = kostnads-minimeringsanalys

CUA = kostnads-nyttoanalys

DM = tyska mark

FF = franska franc

GCS = graderade kompressionsstrumpor

IPC = intermittent pneumatisk kompression

LMWH = lågmolekylärt heparin

OAK = orala antikoagulantia

THR = total höftplastik

TKR = total knäplastik

UFH = ofraktionerat heparin

USD = USA-dollar

Tabell 1 Hälsoekonomiska studier av profylax. Allmänkirurgi.

| Författare, år Land | Design | Patienter | Intervention |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---|
| Etchells 1999 [6] Kanada USA | Modell RCT n=1 349 CEA | Kolorektal kirurgi | I1 UFH I2 LMWH |
| Mamdani 1996 [11] USA | Modell CEA | Bukkirurgi pat ≥40 år | I1 UFH I2 LMWH I3 IPC K Ingen profylax |
| Maxwell 2000 [13] USA | Modell CEA | Gyn onkologi Tre typpatienter | I1 UFH I2 LMWH I3 GCS |

| Effekt | Kostnad | Resultat | Kommentarer Bevisvärde |
|---|--|---|---|
| a) DVT b) LE c) stor blödning d) dödlighet | Direkta kostnader profylax, diagnostik, behandling USD och CAND 1994–1995. Indirekta kostnader CAND 1993 | I1 = I2 för a–c I2 10–14 ggr dyrare läkemedel Total kostnad I2 3–4 ggr högre | Detaljerad analys från stor RCT samt variation av doser, effekter, kostnader. Medel |
| a) DVT b) LE c) blödning d) dödlighet | Direkt kostnad profylax, diagnostik, behandling. Detroit samt Medicare USD 1995 | I1 Lägst kostnad per patient och per komplikationsfri patient I1 och I3 : Besparing per undviket dödsfall | Detaljerad studie. Lågt |
| a) DVT b) LE c) blödning d) dödlighet | Direkt kostnad 5 dagar USD 1998 från ett sjukhus | Lägst kostnad med I3 per undviken a, b, c | Små skillnader i effekt, många antaganden från äldre källor. Lågt |

Tabell 2 Hälsoekonomiska studier av profylax. Profylax vid trauma.

| Författare, år Land | Design | Patienter | Intervention |
|--------------------------------|---------------|-----------------------------------|--|
| Devlin 1998 [5] USA | Modell CEA | Traumapatienter (ISS \geq 9) | I1 UFH I2 LMWH |
| Wade 2000 [16] USA | Modell CEA | Hypotetisk kohort (n=1,000) | I1 LMWH I2 UFH I3 "Mekanisk kompression" |
| Wade 2000 [17] USA | CCA | Ryggmärgsskada | I1 UFH I2 LMWH |

| Effekt | Kostnad | Resultat | Kommentarer Bevisvärde |
|---|--|--|--|
| a) klinisk DVT b) klinisk LE c) dödlig LE (Geerts 1996) | Direkta kostnader slutenvård, läkemedel, lab, diagnostik från ett sjukhus i Detroit USD 1998 | I2 halverar a–c. Kostnad per patient I1 USD 253, I2 USD 357. Kostnad per undviken VTE med I2 USD 1 700, per sparat levnadsår USD 2 300 | Stor kostnadsskillnad för läkemedel (LMWH 197 USD, UFH 8 USD per patient). Lågt |
| a) DVT b) proximal DVT c) Inte fatal LE d) stor blödning Från RCT (Geerts, Knudson 1996) | Direkta kostnader diagnos, behandling, blödning från studier av ortopedi och bukkirurgi | I1>I2=I3 Kostnad I1 per undviken VTE USD 279 | Kortfattad redovisning av resultat. Lågt |
| a) DVT b) LE c) dödlig LE d) blödning | Direkta kostnader från studier av bukkirurgi, ortopedi | Kostnad per patient I1 USD 786, I2 2 900 | Knapphändig redovisning av effekter, kostnader från andra källor. Lågt |

Tabell 3 Hälsoekonomiska studier av profylax. Profylax vid ortopedisk kirurgi.

| Författare, år Land | Design | Patienter | Intervention |
|---------------------------------|---------------|---|--|
| Bergqvist 2000 [2] Sverige | Modell CCA | THR RCT (n=262) | Förlängd profylax I LMWH 19 d K placebo |
| Borris 1996 [3] Danmark | Modell CEA | THR | Peroperativ profylax I1 UFH I2 LMWH I3 Dextran 70 K Ingen profylax |
| Detournay 1998 [4] Frankrike | Modell CEA | THR Hypotetisk kohort (n=100,000) | Förlängd profylax 30–35 d postop I LMWH K placebo |
| Hawkins 1997 [7] USA | Modell CEA | THR | Postop profylax 7 d I1 UFH I2 LMWH |

| Effekt | Kostnad | Resultat | Kommentarer Bevisvärde |
|--|---|---|--|
| a) DVT (symt/asymt) b) LE | Data inom RCT för intagningar, flebografier, injektioner. SEK, ingen källa eller basår | Anges utan närmare redovisning att I ger nettobesparing om 3 400 SEK per patient, exklusive kostnad för injektion. Antas besparing med I om 50% kan injicera sig själva | RCT av förlängd profylax med svåröverskådlig metod- och resultatredovisn. Komplikationer ingick inte. Lågt |
| a) DVT b) LE Effekter reducerats 50% för att återge klin VTE c) stor blödning | Direkta kostnader profylax, diagnostik, behandling, komplikationer. DK 1993 | I2 ger besparing per undviken VTE med DK 7 700 jämfört K , 16 800 I3 samt 15 900 vs I1 | Svårtillgänglig redovisning av enbart nettoeffekter och besparingar. Lågt |
| a) DVT b) LE symt/asymt c) dödlighet | Profylax, injektion i hemsjukvård, behandling av DVT och LE. FF 1996 | Förlängd profylax FF 1 100–1 300 per patient, per undviken VTE 5 300–8 000, per behandlad (klinisk) VTE 23 500–35 300, per vunnet levnadsår 11 200–17 300 | Två RCT:s (Plains 1996, Bergqvist 1996) samt komplicerad modellering. Inga komplikationer inkluderade. Lågt |
| a) DVT b) LE c) stor blödning Tre RCT | Direkta kostnader profylax, behandling, blödning. Från Menzin 1995, Anderson 1993. USD 1993 | Kostnad per pat: I2>I1 Kostnad per undviken DVT lägst med I2 | Tre RCT för bedöma effekter. Effekt- och kostnadsskillnad 1–1,5%. Kostnader från andra källor än effekter. Transparent analys. Medel |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

| Författare, år Land | Design | Patienter | Intervention |
|--------------------------------|---------------|---------------------------|---|
| Hawkins 1998 [8] USA | Modell CEA | TKR | I1 LMWH I2 warfarin |
| Levin 1998 [9] Sverige | Modell CEA | THR Patienter 68–85 år | I1 UFH I2 Desirudin |
| Marchetti 1999 [12] Italien | Modell CUA | THR 67-årig patient | I1 UFH I2 LMWH Förlängd profylax 2–4 veckor |
| Sarasin 1996 [14] Schweiz | Modell CEA | THR | Perioperativ VTE- profylax I1 OAK 6 veckor I2 OAK 12 veckor I3 Ultraljud vid utskrivning. I4 Flebografi vid utskrivning K Ingen behandling |

| Effekt | Kostnad | Resultat | Kommentarer Bevisvärde |
|---|---|--|--|
| a) DVT (prox/dist) b) LE c) stor blödning Från RCT (Le Clerk 1996) | Direkta kostnader profylax, diagnostik, behandling, blödning från studie av THR (Anderson 1993) USD | Kostnad per patient I1 USD 2 024, I2 1 920. Kostnad per undviken DVT I1 USD 5 180, I2 7 705 | Sannolikheter från en RCT. Måttliga skillnader i effekt. Lågt |
| a) DVT b) dödlighet DVT c) LE d) dödlighet LE från RCT | Direkta kostnader UFH, diagnostik, behandling, komplikationer SEK 1995 | I2 ger 16,4 dagar extra per patient. Kostnad för I2 2 070 SEK vs I1 4 070, exklusive kostnad för desirudin | Minimala effektskillnader, knapphändig analys. Lågt |
| a) DVT b) LE c) PTS d) blödning, stroke e) dödlighet | Lokala kostnader från ett sjukhus och från litteraturen. USD 1998 | Per 1 000 behandlade patienter sparas med I2 25 kvalitetsjusterade dagar. Kostnad I2 75 USD lägre | Komplex modell från disparata källor. Livskvalitet för helt andra sjukdomar. Minimala skillnader i effekt och kostnader. Knapphändig redovisning av resultat. Lågt |
| a) DVT (proximal/distal) b) re-DVT c) LE d) blödning | Direkta kostnader universitetssjukhus Schweiz, USD 1994 | Lägsta kostnad med I2 | Förlängd profylax. Minimala skillnader i effekt-kostnad, 2–8%. Warfarin efter THR under lång tid har inte studerats/inte inkluderats i metaanalyser. Lågt |

Tabell 4 Hälsoekonomiska studier av profylax. Allmänkirurgi och ortopedi.

| Författare, år Land | Design | Patienter | Intervention |
|--------------------------------|---------------|--|--|
| Bergqvist 1996 [1] Sverige | Modell CMA | Elektiv bukkirurgi med måttlig VTE- risk samt elektiv höftkirurgi med hög VTE-risk | I1 Monitorering + behandling v b I2 UFH I3 LMWH K Ingen profylax |
| Lloyd 1997 [10] Italien | Modell CEA | Allmänkirurgi och ortopedisk kirurgi | I1 UFH I2 LMWH |
| Szucs 1999 [15] Tyskland | Modell CEA | Hypotetisk kohort (10 000) med profylax vid allmän- kirurgi, ortopedisk kirurgi | I1 LMWH I2 UFH |

| Effekt | Kostnad | Resultat | Kommentarer Bevisvärde |
|---|--|--|--|
| a) VTE b) blödning | Läkemedel enl svenska priser; behandling enl journalstudie (n=24) från ett sjukhus SEK 1993 | Lägst kostnad per patient med 13 till alla, näst lägst med 12 för såväl allmän- som elektiv höftkirurgi | Kostnadsanalys med effektdata från tre översikter tidigt 1990-tal. Litet underlag för kostnadsdata. Lågt |
| a) DVT (symt/asymt) b) LE Blödningar beaktades inte. Metaanalys 1992 | Direkta kostnader enl intervjuer med läkare. Priser från italienska prislistor samt slutenvård vid ett sjukhus. Italienska Lira och USD 1994 | 12 halverar risken för DVT samt LE. Trots 12 något högre kostnad anges besparing per patient vid allmänkirurgi USD 29 och ortopedisk kirurgi USD 167 | Litet underlag för kostnadsberäkn. Blödningar ingår inte. Lågt |
| a) DVT b) LE c) blödning Metaanalys 1992 | Direkta kostnader diagnostik, behandling, komplikationer. Sjukhus: profylax, diagnostik, behandling. Sjukvårdsfond: hotellkostnad. Samhälle: vunna levnadsår, sparade sjukdagar. Tyskland DM 1995–1997 | Behandling med 12 ger besparingar på alla tre nivåerna | Detaljerad analys på nationell nivå från få grunddata. Lågt |

Referenser

1. Bergqvist D, Lindgren B, Matzsch T. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin. *Br J Surg* 1996;83:1548-52.
2. Bergqvist D, Jonsson B. Cost-effectiveness of prolonged out-of-hospital prophylaxis with low-molecular-weight heparin following total hip replacement. *Haemostasis* 2000;30:130-5; discussion 28-9.
3. Borris LC, Lassen MR. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin after major orthopaedic surgery is cost effective. *Drugs* 1996;52:42-6.
4. Detournay B, Planes A, Vochelle N, Fagnani F. Cost effectiveness of a low-molecular-weight heparin in prolonged prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement. *Pharmacoeconomics* 1998;13:81-9.
5. Devlin JW, Petitta A, Shepard AD, Obeid FN. Cost-effectiveness of enoxaparin versus low-dose heparin for prophylaxis against venous thrombosis after major trauma. *Pharmacotherapy* 1998;18:1335-42.
6. Etchells E, McLeod RS, Geerts W, et al. Economic analysis of low-dose heparin vs the low-molecular-weight heparin enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery. *Arch Intern Med* 1999;159:1221-8.
7. Hawkins DW, Langley PC, Krueger KP. Pharmacoeconomic model of enoxaparin versus heparin for prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:1185-90.
8. Hawkins DW, Langley PC, Krueger KP. A pharmacoeconomic assessment of enoxaparin and warfarin as prophylaxis for deep vein thrombosis in patients undergoing knee replacement surgery. *Clin Ther* 1998;20:182-95.
9. Levin LA, Horst M, Bergqvist D. Economic evaluation of desirudin vs heparin in deep vein thrombosis prevention after hip replacement surgery. *Pharmacoeconomics* 1998;13:111-8.
10. Lloyd A, Aitken JA, Hoffmeyer UK, et al. Economic evaluation of the use of nadroparin calcium in the prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in surgical patients in Italy. *Pharmacoeconomics* 1997;12:475-85.
11. Mamdani MM, Weingarten CM, Stevenson JG. Thromboembolic prophylaxis in moderate-risk patients undergoing elective abdominal surgery: decision and cost-effectiveness analyses. *Pharmacotherapy* 1996;16:1111-27.
12. Marchetti M, Liberato NL, Ruperto N, Barosi G. Long-term cost-effectiveness of low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elective hip replacement. *Haematologica* 1999;84:730-7.

13. Maxwell GL, Myers ER, Clarke-Pearson DL. Cost-effectiveness of deep venous thrombosis prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Obstet Gynecol* 2000;95:206-14.
14. Sarasin FP, Bounameaux H. Anti-thrombotic strategy after total hip replacement. A cost-effectiveness analysis comparing prolonged oral anticoagulants with screening for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1996;156:1661-8.
15. Szucs TD, Schramm W. The cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin in general and orthopaedic surgery: an analysis for the German healthcare system. *Pharmacol Res* 1999;40:83-9.
16. Wade WE, Chisholm MA. Deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: cost analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:101-6.
17. Wade WE, Chisholm MA. Venous thrombosis after acute spinal cord injury: cost analysis of prophylaxis guidelines. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:504-8.