

haematologica



journal of
hematology

ISSN 0390-6078

volume 87,
supplement to n. 4
april 2002

published by the
ferrata-storti
foundation,
pavia, italy

**Linee guida SISET per la profilassi
del tromboembolismo venoso
in chirurgia ortopedica maggiore**

haematologica

b

journal of
hematology

ISSN 0390-6078

volume 87,
supplement to n. 4
april 2002

published by the
ferrata-storti
foundation,
pavia, italy

**Linee guida SISET per la profilassi
del tromboembolismo venoso
in chirurgia ortopedica maggiore**





official organ of

the Italian Society of Hematology,
the Spanish Association of Hematology
and Hemotherapy,
the Italian Society of Experimental Hematology,
the Italian Society of Hemostasis and Thrombosis,
the Italian Society of Pediatric Hematology/Oncology

editor-in-chief

Edoardo Ascari (Pavia)

executive editor

Mario Cazzola (Pavia)

editorial committee

Tiziano Barbui (Bergamo, President of the Italian Society of Hematology)
Ciril Rozman (Barcelona, Representative of the Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)
Francesco Lo Coco (Roma, President of the Italian Society of Experimental Hematology)
Francesco Violi (Roma, President of the Italian Society of Hemostasis and Thrombosis)
Giuseppe Basso (Padova, President of the Italian Society of Pediatric Hematology/Oncology)

editorial office

Igor Ebuli Poletti, Paolo Marchetto,
Michele Moscato, Lorella Ripari, Rachel Stenner

associate editors

Carlo Brugnara (Boston), *Red Cells & Iron*. Federico Caligaris Cappio (Torino), *Lymphocytes & Immunology*. Carmelo Carlo-Stella (Milano), *Hematopoiesis & Growth Factors*. Francesco Dazzi (London), *Myeloproliferative Disorders*. Paolo G. Gobbi (Pavia), *Lymphoid Neoplasia*. Franco Locatelli (Pavia), *Pediatric Hematology*. Alberto Mantovani (Milano), *Leukocytes & Inflammation*. Giuseppe Masera (Monza), *Geographic Hematology*. Cristina Mecucci (Perugia), *Cytogenetics*. Pier Giuseppe Pelicci (Milano), *Molecular Hematology*. Paolo Rebutla (Milano), *Transfusion Medicine*. Miguel Angel Sanz (Valencia), *Myeloid Neoplasia*. Salvatore Siena (Milano), *Medical Oncology*. Jorge Sierra (Barcelona), *Transplantation & Cell Therapy*. Vicente Vicente (Murcia), *Hemostasis & Thrombosis*

editorial board

Adriano Aguzzi (Zürich), Adrian Alegre Amor (Madrid), Claudio Anasetti (Seattle), Jeanne E. Anderson (San Antonio), Nancy C. Andrews (Boston), William Arcese (Roma), Andrea Bacigalupo (Genova), Carlo Balduini (Pavia), Luz Barbolla (Mostoles-Madrid), Giovanni Barosi (Pavia), Javier Battle Fouradona (La Coruña), Yves Beguin (Liège), Marie Christine Béné (Vandoeuvre Les Nancy), Andrea Biondi Monza, Mario Boccardo (Torino), Niels Borregaard (Copenhagen), David T. Bowen (Dundee), Ronald Brand (Leiden), Salut Brunet (Barcelona), Ercole Brusamolino (Pavia), Clara Camaschella (Torino), Dario Campana (Memphis), Maria Domenica Cappellini (Milano), Angelo Michele Carella (Genova), Gian Carlo Castaman (Vicenza), Marco Cattaneo (Milano), Zhu Chen (Shanghai), Alan Cohen (Philadelphia), Eulogio Conde Garcia (Santander), Antonio Cuneo (Ferrara), Björn Dahlbäck (Malmö), Riccardo Dalla Favera (New York), Armando D'Angelo (Milano), Elisabetta Dejana (Milano), Jean Delaunay (Le Kremlin-Bicêtre), Consuelo Del Cañizo (Salamanca), Valerio De Stefano (Roma), Joaquin Diaz Mediavilla (Madrid), Francesco Di Raimondo (Catania), Charles Esmon (Oklahoma City), Elihu H. Estey (Houston), Renato Fanin (Udine), José-Maria Fernández Rañada (Madrid), Evarist Feliu Frasnado (Badalona), Jordi Fontcuberta Boj (Barcelona), Francesco Frassoni (Genova), Renzo Galanello (Cagliari), Javier García-Conde Brú (Valencia), Alessandro M. Gianni (Milano), Norbert C. Gorin (Paris), Alberto Grañena (Barcelona), Eva Hellström-Lindberg (Huddinge), Martino Introna (Milano), Rosangela Invernizzi (Pavia), Achille Iolascon (Foggia), Sakari Knuutila (Helsinki), Myriam Labopin (Paris), Catherine Lacombe (Paris), Giorgio Lambertenghi Delilieri (Milano), Francesco Lauria (Siena), Mario Lazzarino (Pavia), Roberto Lemoli (Bologna), Giuseppe Leone (Roma), Patrick MacPhail (Johannesburg), Ignazio Majolino (Roma), Guglielmo Mariani (Palermo), Estella Matutes (London), Roberto Mazzara (Barcelona), Cristina Mecucci (Perugia), Giampaolo Merlini (Pavia), Emili Montserrat (Barcelona), José Maria Moraleda (Murcia), Enrica Morra (Milano), Alberto Orfao (Salamanca), Anders Österborg (Stockholm), Ricardo Pasquini (Curitiba), Andrea Pession (Bologna), Giovanni Pizzolo (Verona), Domenico Prisco (Firenze), Susana Raimondi (Memphis), Alessandro Rambaldi (Bergamo), Fernando Ramos Ortega (León), José Maria Ribera (Barcelona), Eduardo Rocha (Pamplona), Damiano Rondelli (Bologna), Domenico Russo (Udine), Stefano Sacchi (Modena), Giuseppe Saglio (Torino), Jesus F. San Miguel (Salamanca), Guillermo F. Sanz (Valencia), Hubert Schrezenmeier (Berlin), Mario Sessarego (Genova), Philippe Solal-Céligny (Le Mans), Pieter Sonneveld (Rotterdam), Yoshiaki Sonoda (Kyoto), Yoichi Takae (Tokyo), José Francisco Tomás (Madrid), Giuseppe Torelli (Modena), Antonio Torres (Cordoba), Andrea Velardi (Perugia), Ana Villegas (Madrid), Françoise Wendling (Villejuif), Soledad Woessner (Barcelona), Pierluigi Zinzani (Bologna)



Associated with USPI, Unione Stampa Periodica Italiana. Premiato per l'alto valore culturale dal Ministero dei Beni Culturali ed Ambientali



disclaimer

Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publishers, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

editorial policy

Haematologica – Journal of Hematology (ISSN 0390-6078) is owned by the Ferrata Storti Foundation, a non-profit organization created through the efforts of the heirs of Professor Adolfo Ferrata and of Professor Edoardo Storti. The aim of the Ferrata Storti Foundation is to stimulate and promote the study of and research on blood disorders and their treatment in several ways, in particular by supporting and expanding Haematologica. The journal is published monthly in one volume per year and has both a paper version and an online version (Haematologica on Internet, web site: <http://www.haematologica.it>). There are two editions of the print journal: 1) the international edition (fully in English) is published by the Ferrata Storti Foundation, Pavia, Italy; 2) the Spanish edition (the international edition plus selected abstracts in Spanish) is published by Ediciones Doyma, Barcelona, Spain.

The contents of Haematologica are protected by copyright. Papers are accepted for publication with the understanding that their contents, all or in part, have not been published elsewhere, except in abstract form or by express consent of the Editor-in-Chief or the Executive Editor. Further details on transfer of copyright and permission to reproduce parts of published papers are given in Instructions to Authors. Haematologica accepts no responsibility for statements made by contributors or claims made by advertisers.

Editorial correspondence should be addressed to: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 – Fax: +39-0382-27721 – E-mail: office@haematologica.it).

subscription information

International edition

All subscriptions are entered on a calendar-year basis, beginning in January and expiring the following December. Send subscription inquiries to: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182. Fax: +39-0382-27721. E-mail: office@haematologica.it). Payment accepted: major credit cards (American Express, VISA and MasterCard), bank transfers and cheques. Subscription rates, including postage and handling, are reported below. Individual subscriptions are intended for personal use.

Rates for 2002	Institutional	Personal
Print edition		
Europe	Euro 350	Euro 150
Rest of World (surface)	Euro 350	Euro 150
Rest of World (airmail)	Euro 400	Euro 200
Countries with limited resources	Euro 35	Euro 25
Haematologica on Internet Worldwide	Free	Free

Spanish print edition

The Spanish print edition circulates in Spain, Portugal, South and Central America. To subscribe to it, please contact: Ediciones Doyma S.A., Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona, Spain (Phone: +34-93-414-5706 – Fax +34-93-414-4911 – E-mail: info@doyma.es).

Change of address

Communications concerning changes of address should be addressed to the Publisher. They should include both old and new addresses and should be accompanied by a mailing label from a recent issue. Allow six weeks for all changes to become effective.

Back issues

Inquiries about single or replacement copies of the journal should be addressed to the Publisher.

Advertisements

Contact the Advertising Manager, Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 – Fax: +39-0382-27721 – E-mail: office@haematologica.it).



16 mm microfilm, 35 mm microfilm, 105 mm microfiche and article copies are available through University Microfilms International, 300 North Zeeb Road, Ann Arbor, Michigan 48106, USA.


 instructions to authors
 

For any additional information, the scientific staff of **haematologica** can be reached through:
haematologica, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy.
 Tel. +39.0382.531182
 Fax +39.0382.27721
 e-mail: office@haematologica.it
 web: <http://www.haematologica.it>

haematologica publishes monthly *Editorials, Original Papers, Reviews and Scientific Correspondence* on subjects regarding experimental, laboratory and clinical hematology. Editorials and Reviews are normally solicited by the Editor, but suitable papers of this type may be submitted for consideration. Appropriate papers are published under the headings Decision Making and Problem Solving and Molecular Basis of Disease.

Review and Action. Submission of a paper implies that neither the article nor any essential part of it has been or will be published or submitted for publication elsewhere before appearing in *Haematologica*. Each paper submitted for publication is first assigned by the Editor to an appropriate Associate Editor who has knowledge of the field discussed in the manuscript. The first step of manuscript selection takes place entirely inhouse and has two major objectives: a) to establish the article's appropriateness for *Haematologica's* readership; b) to define the manuscript's priority ranking relative to other manuscripts under consideration, since the number of papers that the journal receives is greater than which it can publish. Manuscripts that are considered to be either unsuitable for the journal's readership or low-priority in comparison with other papers under evaluation will not undergo external in-depth review. Authors of these papers are notified promptly; within about 2 weeks, that their manuscript cannot be accepted for publication. The remaining articles are reviewed by at least two different external referees (second step or classical peer-review). After this peer evaluation, the final decision on a paper's acceptability for publication is made in conjunction by the Associate Editor and one of the Editors, and this decision is then transmitted to the authors.

Conflict of Interest Policies. Before final acceptance, authors of research papers or reviews will be asked to sign the following conflict of interest statement: *Please provide any pertinent information about the authors' personal or professional situation that might affect or appear to affect your views on the subject. In particular, disclose any financial support by companies interested in products or processes involved in the work described.* A note in the printed paper will indicate that the authors have disclosed a potential conflict of interest. Reviewers are regularly asked to sign the following conflict of interest statement: *Please indicate whether you have any relationship (personal or professional situation, in particular any financial interest) that might affect or appear to affect your judgment.* Research articles or reviews written by Editorial Board Members are regularly processed by the Editor-in-Chief and/or the Executive Editor.

Time to Publication. *Haematologica* strives to be a forum for rapid exchange of new observations and ideas in hematology. As such, our objective is to review a paper in 4 weeks and communicate the editorial decision by fax within one month of submission. However, it must be noted that *Haematologica* strongly encourages authors to send their papers via Internet. *Haematologica* believes that this is a more reliable way of speeding up publication. Papers sent using our Internet Submission page will be processed in 2-3 weeks and then, if accepted, published immediately on our web site. Papers sent via regular mail or otherwise are expected to require more time to be processed. Detailed instructions for electronic submission are available at <http://www.haematologica.it>.

Submit papers to:
<http://www.haematologica.it/submission>

or
 the Editorial Office, *Haematologica*, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy

Manuscript preparation. Manuscripts must be written in English. Manuscripts with inconsistent spelling will be unified by the English Editor. Manuscripts should be prepared according to the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, N Engl J Med 1997; 336:309-15*; the most recent version of the Uniform Requirements can be found on the following web site:
<http://www.ama-assn.org/public/peer/wame/uniform.htm>

With respect to traditional mail submission, manuscripts, including tables and figures, should be sent in triplicate to facilitate rapid reference. In order to accelerate processing, author(s) should also enclose a 3.5" diskette (MS-DOS or Macintosh) containing the manuscript text; if the paper includes computerized graphs, the diskette should contain these documents as well. Computer programs employed to prepare the above documents should be listed.

Title Page. The first page of the manuscript must contain: (a) title, name and surname of the authors; (b) names of the institution(s) where the research was carried out; (c) a running title of no more than 50 letters; (d) acknowledgments; (e) the name and full postal address of the author to whom correspondence regarding the manuscript as well as requests for abstracts should be sent. To accelerate communication, phone, fax number and e-mail address of the corresponding author should also be included.

Abstract. The second page should carry an informative abstract of no more than 250 words which should be intelligible without reference to the text. Original paper abstracts must be structured as follows: background and objectives, design and methods, results, interpretation and conclusions. After the abstract, add three to five key words.

Editorials should be concise. No particular format is required for these articles, which should not include a summary.

Original Papers should normally be divided into abstract, introduction, design and methods, results, discussion and references.

The section *Decision Making and Problem Solving* presents papers on health decision science specifically regarding hematologic problems. Suitable papers will include those dealing with public health, computer science and cognitive science. This section may also include guidelines for diagnosis and treatment of hematologic disorders and position papers by scientific societies.

Reviews provide a comprehensive overview of issues of current interest. No particular format is required but the text should be preceded by an abstract which should be structured as follows: background and objective, evidence and information sources, state of the art, perspectives. Within review articles, *Haematologica* gives top priority to: a) papers on molecular hematology to be published in the section *Molecular basis of disease*; b) papers on clinical problems analyzed according to the methodology typical of *Evidence-Based Medicine*.

Scientific Correspondence should be no longer than 750 words (a word count should be included by the authors), can include one or two figures or tables, and should not contain more than ten strictly relevant references. Letters should have a short abstract (≤ 50 words) as an introductory paragraph, and should be signed by no more than six authors. Correspondence, i.e. comments on articles published in the Journal will only appear in


 instructions to authors

For any additional information, the scientific staff of **haematologica** can be reached through:

haematologica, Strada Nuova 134,
27100 Pavia, Italy.
Tel. +39.0382.531182
Fax +39.0382.27721
e-mail: office@haematologica.it
web: <http://www.haematologica.it>

our Internet edition. Pictures of particular interest will be published in appropriate spaces within the journal.

Tables and Illustrations. Tables and illustrations must be constructed in consideration of the size of the Journal and without repetitions. They should be sent in triplicate with each table typed on a separate page, progressively numbered with Arabic numerals and accompanied by a caption in English. All illustrations (graphs, drawings, schemes and photographs) must be progressively numbered with Arabic numerals. In place of original drawings, roentgenograms, or other materials, send sharp glossy black-and-white photographic prints, ideally 13 by 18 cm but no larger than 20 by 25 cm. In preparing illustrations, the final base should be considered the width of a single column, i.e. 8 cm (larger illustrations will be accepted only in special cases). Letters and numbers should be large enough to remain legible (> 1 mm) after the figure has been reduced to fit the width of a single column. In preparing composite illustrations, each section should be marked with a small letter in the bottom left corner. Legends for illustrations should be typewritten on a separate page. Authors are also encouraged to submit illustrations as electronic files together with the manuscript text (please, provide what kind of computer and software employed).

Units of measurement. All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system according to the International System of Units (SI) (*Ann Intern Med* 1987; 106:114-29). Alternative non-SI units may be given in addition. Authors are required to use the standardized format for abbreviations and units of the International Committee for Standardization in Hematology when expressing blood count results (*Haematologica* 1991; 76:166).

References should be prepared according to the Vancouver style (for details see: <http://www.ama-assn.org/public/peer/wame/uniform.htm> or also *N Engl J Med* 1997; 336:309-15). References must be numbered consecutively in the order in which they are first cited in the text, and they must be identified in the text by Arabic numerals (in parentheses). Journal abbreviations are those of the List of the Journals Indexed, printed annually in the January issue of the Index Medicus [this list (about 1.3 Mb) can also be obtained on Internet through the US National Library of Medicine website, at the following worldwide-web address: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>].

List all authors when six or fewer; when seven or more, list only the first three and et al. Examples of correct forms of references follow (please note that the last page must be indicated with the minimum number of digits):

Journals (standard journal article,^{1,2} corporate author,³ no author given,⁴ journal supplement⁵):

1. Najfeld V, Zucker-Franklin D, Adamson J, Singer J, Troy K, Fialkow PJ. Evidence for clonal development and stem cell origin of M7 megakaryocytic leukemia. *Leukemia* 1988; 2:351-7.
2. Burgess AW, Begley CG, Johnson GR, et al. Purification and properties of bacterially synthesized human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Blood* 1987; 69:43-51.
3. The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2:242-4.
4. Anonymous. Red cell aplasia [editorial]. *Lancet* 1982; 1:546-7.
5. Karlsson S, Humphries RK, Gluzman Y, Nienhuis AW. Transfer of genes into hemopoietic cells using recombinant DNA viruses [abstract]. *Blood* 1984; 64(Suppl 1):58a.

Books and other monographs (personal authors,^{6,7} chapter in a book,⁸ published proceeding paper,⁹ abstract book,¹⁰ monograph in a series,¹¹ agency publication¹²):

6. Ferrata A, Storti E. *Le malattie del sangue*. 2nd ed. Milano: Vallardi; 1958.
7. Hillman RS, Finch CA. *Red cell manual*. 5th ed. Philadelphia: FA Davis; 1985.
8. Bottomley SS. Sideroblastic anaemia. In: Jacobs A, Worwood M, eds. *Iron in biochemistry and medicine*, II. London: Academic Press; 1980. p. 363-92.
9. DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. *Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology*. Houston: International Society for Experimental Hematology; 1974. p. 44-6.
10. Bieber MM, Kaplan HS. T-cell inhibitor in the sera of untreated patients with Hodgkin's disease [abstract]. Paper presented at the International Conference on Malignant Lymphoma Current Status and Prospects, Lugano, 1981:15.
11. Worwood M. Serum ferritin. In: Cook JD, ed. *Iron*. New York: Churchill Livingstone; 1980. p. 59-89. (Chanarin I, Beutler E, Brown EB, Jacobs A, eds. *Methods in hematology*; vol 1).
12. Ranofsky AL. *Surgical operation in short-stay hospitals: United States-1975*. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics; 1978. DHEW publication no. (PHS) 78-1785, (Vital and health statistics; series 13; no. 34).

References to Personal Communications and Unpublished Data should be incorporated in the text and not placed under the numbered *References*. Please type the references exactly as indicated above and avoid useless punctuation (e.g. periods after the initials of authors' names or journal abbreviations).

Galley Proofs and Reprints. Galley proofs should be corrected and returned by fax or express delivery within 72 hours. Minor corrections or reasonable additions are permitted; however, excessive alterations will be charged to the authors. Papers accepted for publication will be printed without cost. The cost of printing color figures will be communicated upon request. Reprints may be ordered at cost by returning the appropriate form sent by the publisher.

Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers. Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.



table of contents

2002; vol. 87; supplement
to no. 4, april 2002

(indexed by Current
Contents/Life Sciences and in
Faxon Finder and Faxon
XPRESS, also available on
diskette with abstracts)

**Linee guida SSET per la profilassi
del tromboembolismo venoso
in chirurgia ortopedica maggiore**

*Coordinatore: Francesco Violi
Divisione IV Clinica Medica, Policlinico Umberto I,
Università "La Sapienza", Roma*

**La prevenzione del tromboembolismo venoso nella chirurgia
ortopedica maggiore**

Francesco Violi, Filippo Fimognari 1-6

**Nuovi farmaci antitrombotici nella profilassi
del tromboembolismo venoso**

Franco Piovella 7-10

**Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in
chirurgia ortopedica maggiore: cosa pensa la Società Italiana
per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi**

Domenico Prisco, Francesco Violi 11-13

La prevenzione del tromboembolismo venoso nella chirurgia ortopedica maggiore

FRANCESCO VIOLI, FILIPPO FIMOGNARI

Divisione IV Clinica Medica, Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Roma

La malattia tromboembolica venosa

La malattia tromboembolica venosa (MTEV) è una delle principali cause di mortalità e morbosità con un'incidenza nella popolazione generale di 1.6 casi per 1000 persone per anno.¹ La MTEV è una frequente complicanza in pazienti ospedalizzati per varie cause e la sua incidenza aumenta con l'età.² Da un lato vanno considerate le trombosi venose profonde (TVP) distali che sono limitate al polpaccio, si estendono prossimalmente solo nel 5-20% dei casi (in genere nella prima settimana), solo raramente sostengono complicanze emboliche e quindi impongono al clinico una semplice sorveglianza ecografica del distretto prossimale. Al contrario, le TVP prossimali (che per convenzione interessano almeno uno dei tratti compresi tra la vena iliaca e la vena poplitea) comportano una serie di importanti problematiche cliniche per l'alto rischio (40-50%) di tromboembolia polmonare (TEP), la morbosità legata alla malattia, l'insorgenza della sindrome post-trombotica e le frequenti recidive.^{2,3}

La stima di frequenza delle TEP fatali è molto meno attendibile di quanto calcolato per le TVP, in quanto si tratta di una patologia a diagnosi complessa e quindi spesso misconosciuta; inoltre l'autopsia non viene eseguita routinariamente nei pazienti deceduti in ospedale e questo riduce le diagnosi di TEP. Si calcola comunque che la TEP possa rappresentare l'evento terminale nel 10% circa delle morti ospedaliere, una percentuale considerevole che impone un più attento programma preventivo nelle categorie a rischio.⁴

I pazienti sottoposti a procedure chirurgiche presentano un alto rischio di sviluppare MTEV. La probabilità di sviluppare trombi è minima nella chirurgia minore (intervento di durata uguale o inferiore a 30 min limitato alla cute ed alle mucose) ed è massima nella chirurgia maggiore (durata superiore a 30 min ed interessamento di tessuti profondi ed organi) a carico di addome, pelvi ed

arti inferiori.⁵ La variegata concomitanza di altri fattori di rischio (come età avanzata, prolungata immobilità, ictus o paralisi, pregressa MTEV, cancro e suo trattamento, traumi, obesità, scompenso cardiaco, presenza di cateteri venosi centrali, malattie infiammatorie intestinali, sindrome nefrosica, gravidanza ed uso di estrogeni, trombofilia determinata geneticamente) può contribuire ad aumentare il rischio trombotico nei pazienti chirurgici.⁶

La chirurgia ortopedica maggiore

Tra i diversi tipi di chirurgia, la chirurgia ortopedica maggiore (artroprotesi sostitutiva dell'anca e del ginocchio, frattura del femore) è quella che predispone al maggior rischio per MTEV.⁷ Per la presenza quasi costante di altri fattori di rischio come l'età anziana, la polipatologia, l'immobilizzazione legata alla malattia ed all'intervento, la chirurgia ortopedica maggiore rappresenta probabilmente il contesto di maggior rischio trombotico presente in clinica.

Dati ottenuti con metodiche venografiche indicano che senza profilassi la prevalenza di TVP totale (prossimale e distale) dopo le tre procedure ortopediche è del 50-60%.⁷ In particolare la prevalenza di TVP prossimali è del 25% dopo sostituzione d'anca, del 15-20% in seguito ad artroprotesi del ginocchio e del 30% per la fratture di femore⁷ (Tabella 1). In genere la trombosi interessa l'arto operato, ma può coinvolgere anche il controlaterale in una minoranza dei casi. La TEP si sviluppa globalmente nell'1-5% dei casi ed è fatale in una percentuale bassa (meno dell'1%), ma che può raggiungere il 5-10% dopo la frattura d'anca. Senza adeguata profilassi post-ospedaliere, nuove TVP e TEP insorgenti dopo la dimissione sono molto frequenti (10-20%), con un rischio che si protrae per 4-5 settimane.⁸

L'incidenza di TVP o TEP sintomatiche e strumentalmente dimostrate è invece molto minore. Per esempio, in una serie di 1162 pazienti conse-

Tabella 1. Prevalenza della trombosi venosa profonda totale e prossimale e della tromboembolia polmonare totale e fatale nell'artroplastica d'anca e ginocchio e nella chirurgia per frattura d'anca rispetto a gruppi di controllo o trattati con placebo nei vari trials clinici (riassunti in ref. n. 7). La diagnosi di trombosi venosa profonda è stata effettuata con venografia post-operatoria.

	TVP % (RRR con LMWH)		TEP %	
	Totali	Prossimali	Totali	Fatali
AA	45-57 (70)	23-36 (78)	0.7-30	0.1-0.4
AG	40-84 (52)	9-20 (63)	1.8-7	0.2-0.7
FA	30-60 (44)	17-36	4.3-24	3.6-12.9

AA = artroplastica d'anca; AG = artroplastica di ginocchio; FA = frattura d'anca; RRR = riduzione relativa del rischio. Da ref. no. 7, modificata.

cutivi operati di sostituzione d'anca e sottoposti a profilassi non farmacologica con calza a compressione graduata, a sei mesi l'incidenza di TVP è stata del 1.9% e di TEP dell'1.6% (0.3% fatali).⁹

L'insieme di queste evidenze suggerisce che nella chirurgia ortopedica maggiore la formazione di trombi venosi profondi è un evento estremamente frequente che si verifica in circa la metà dei pazienti. Considerata la differenza con gli episodi sintomatici,⁹ di gran lunga meno frequenti, è possibile concludere che molti casi di MTEV si risolvano spontaneamente. Nei pazienti asintomatici la trombosi è spesso poco estesa e non occlusiva, il che rende le eventuali strategie di screening strumentale non invasivo (ultrasonografia, pletismografia) solo moderatamente sensibili e con insufficiente valore predittivo positivo,¹⁰ mentre la flebografia non è proponibile come esame di screening. Inoltre, nei pazienti ricoverati per chirurgia ortopedica maggiore la specificità della determinazione del D-dimero è ancora più bassa. Pertanto, in questo frequente contesto clinico l'indiscriminata profilassi farmacologica è senz'altro preferibile e più efficace rispetto alla semplice sorveglianza strumentale non invasiva.

Nuovi studi sono comunque auspicabili per delineare una stratificazione dei pazienti, al fine di identificare con ragionevole sicurezza quelli a maggior rischio sulla base di criteri clinici, biochimici e genetici¹¹ ed elaborare strategie profilattiche farmacologiche differenziate e più mirate.⁷

I regimi terapeutici efficaci in profilassi sono sintetizzati nella Tabella 2.

Chirurgia elettiva di sostituzione della testa del femore

Una recente metanalisi ha confrontato vari trattamenti preventivi nella chirurgia sostitutiva della testa del femore concludendo che l'eparina a bas-

Tabella 2. Regimi terapeutici per la prevenzione della MTEV in chirurgia ortopedica (modificata da ref 7).

Metodo	Descrizione
LDUH	Eparina 5.000 U SC, somministrata ogni 8-12h, iniziando 1-2 ore prima dell'operazione
ADH	Eparina SC, somministrata ogni 8h, iniziando con 3.500 U SC circa e con aggiustamenti successivi di +500 U SC per mantenere un APTT (tempo di tromboplastina attivata parziale) ai limiti superiori della norma
LMWH*	Dalteparina, 5.000 U SC, 8-12 ore prima dell'intervento e una volta al giorno iniziando 12-24 ore postop; Dalteparina, 2.500 U SC, 6-8 ore postop; quindi, 5.000 U SC una volta al giorno; Enoxaparina, 30 mg SC, ogni 12h iniziando 12-24 ore postop; Enoxaparina, 40 mg SC, una volta al giorno iniziando 10-12 ore prima dell'intervento; Nadroparina, 38 U/kg SC, 12 ore prima dell'intervento, 12h postop e una volta al giorno nei giorni postop 1, 2 e 3; quindi, aumentare a 57 U/kg SC una volta al giorno; Tinzaparina, 75 U/kg SC, una volta al giorno iniziando 12-24 ore postop; Tinzaparina, 4.500 U SC, 12 ore prima dell'intervento e una volta al giorno postop
Warfarin perioperatorio	Iniziare la dose giornaliera con circa 5-10 mg nel giorno dell'intervento chirurgico o in quello successivo; adeguare la dose per un target di INR di 2,5 (range 2-3)
CPI/CE	Iniziare subito prima dell'intervento e continuare fino alla completa deambulazione

*Dosaggio espresso in unità anti-Xa (per l'enoxxaparina, 1 mg = 100 unità anti-Xa). Abbreviazioni: SC = sotto-cute. Postop = postoperatorio. LDUH = eparina non frazionata a bassa dose. ADH = eparina non frazionata a dosi aggiustate. LMWH = eparine a basso peso molecolare. CPI = compressione pneumatica intermittente. CE = compressione elastica.

so peso molecolare (LMWH, *low molecular weight heparin*) offre un'efficacia profilattica lievemente maggiore rispetto alla eparina non frazionata (UFH, *unfractionated heparin*) a dosi aggiustate sulla base dell'allungamento del PTT e del warfarin a posologia modulata in base all'allungamento del PT.¹²

Il trattamento con UFH a dosi aggiustate è sicuramente più efficace rispetto a quello con UFH a dosi basse e fisse¹³ e può essere praticato in condizioni di alto rischio tromboembolico, ma, per la sua laboriosità, non può essere raccomandato per un uso routinario.⁷ Dall'analisi cumulativa di cinque studi che hanno direttamente paragonato il potere profilattico di LMWH e del trattamento anticoagulante orale (TAO) nella chirurgia elettiva dell'anca^{7,14-18} emerge la superiorità della LMWH. L'incidenza totale di TVP è risultata del 20.7% con TAO contro il 13.7 del gruppo LMWH, mentre le forme prossimali si sono verificate nel 3.4% di pazienti trattati con LMWH contro il 4.8% del gruppo TAO, sia pure al costo di un significativo incremento delle emorragie (5.3% con LMWH con-

tro il 3.3% dei pazienti sottoposti a TAO). Un altro importante studio ha confrontato i due trattamenti considerando però come *end-point* primario la MTEV (TVP + TEP) sintomatica e documentata strumentalmente.¹⁹ È stata confermata la superiorità della LMWH (0.3% di eventi contro l'1.1% con TAO, $p = 0.008$), al prezzo di una maggiore incidenza di sanguinamenti maggiori (1.2% con LMWH, 0.5% con warfarin, $p = 0.055$). Quindi, dall'insieme di questi dati si può concludere che il trattamento con LMWH sia il più efficace nella prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a sostituzione elettiva d'anca,⁷ un risultato prevedibile sul piano biologico se si tiene in considerazione che l'azione anticoagulante delle LMWH inizia dopo qualche ora, mentre la TAO richiede alcuni giorni. Il rischio di emorragie, soprattutto in sede chirurgica, è però maggiore per il trattamento con LMWH rispetto ai dicumarolici.

Il rapporto costo/efficacia (necessità di monitoraggio di laboratorio per la TAO, maggiore efficacia ma costo più elevato delle LMWH con più alta probabilità di emorragie, minor rischio di trombocitopenia indotta da eparina con LMWH rispetto a UFH) orienta la scelta del trattamento ed è, come è ovvio, fortemente influenzato dalle possibilità di ogni Istituzione Ospedaliera e/o dei Servizi Sanitari dei singoli Paesi.

L'adozione di metodiche profilattiche non farmacologiche come le calze a compressione graduata e la compressione pneumatica intermittente assicura un certo vantaggio protettivo rispetto al placebo, ma essa è nettamente inferiore rispetto ai trattamenti con farmaci.⁷

Chirurgia elettiva di sostituzione del ginocchio

In assenza di profilassi la chirurgia elettiva del ginocchio è causa di un maggior numero di TVP totali osservate venograficamente rispetto alla sostituzione d'anca (Tabella 1). Si tratta però di forme soprattutto distali, in quanto la localizzazione prossimale è più frequente nella chirurgia dell'anca. Inoltre, gli interventi di profilassi sono meno efficaci rispetto a quanto osservato nella chirurgia dell'anca. Sei studi hanno paragonato l'efficacia profilattica di TAO (warfarin) e LMWH valutando l'incidenza di TVP postoperatoria con venografia.^{14-16,20-22} Il dato cumulativo dei sei lavori mostra che l'incidenza di TVP totale è del 46.2% nel gruppo TAO, mentre scende a 31.5% nei pazienti trattati con LMWH. Anche le forme prossimali vengono più agevolmente prevenute con LMWH (6.7%), che con warfarin (10.2%). Come nella chirurgia dell'anca,

l'incidenza di sanguinamento è maggiore con LMWH.

Per la chirurgia del ginocchio, non sono disponibili studi in cui sia stata valutata l'efficacia delle LMWH e della TAO sull'incidenza di MTEV sintomatica oggettivamente dimostrata con indagini strumentali. Anche in questo caso, la scelta della terapia TAO o della LMWH è legata ad un'analisi costo-beneficio effettuata localmente.

Il risultato di quattro piccoli studi,²³⁻²⁶ per un totale di 110 pazienti, suggerisce che la compressione pneumatica intermittente possa essere particolarmente efficace nella prevenzione delle TVP totali e prossimali, assicurando una riduzione relativa del rischio (RRR) rispettivamente del 56 e 52%, quindi superiore a qualsiasi altro trattamento.⁷ Il numero limitato di pazienti rispetto a quanti globalmente valutati con warfarin (1294)⁷ e LMWH (1740)⁷ rende però poco affidabile questo dato. Quando tollerata dal paziente, la compressione pneumatica intermittente può comunque rappresentare un'ottima integrazione a warfarin o LMWH nei pazienti a maggior rischio.

Chirurgia per frattura dell'anca

Le fratture del collo del femore rappresentano una delle più importanti cause di ricovero ospedaliero degli anziani, con un'incidenza in costante aumento per l'invecchiamento della popolazione.²⁷ Tra le tre procedure chirurgiche ortopediche è quella complicata più frequentemente da TEP fatale (Tabella 1),⁷ che rappresenta infatti la quarta causa di morte in questa categoria di pazienti,²⁸ nei quali infatti la tromboprofilassi addirittura riduce la mortalità globale.²⁹

In pazienti operati per frattura del collo del femore non sono stati ancora realizzati studi clinici controllati randomizzati di confronto tra l'efficacia profilattica di LMWH e TAO. Dall'analisi degli studi condotti separatamente per eparina a bassi dosaggi, LMWH e warfarin risulta una riduzione relativa di rischio del 44% per i primi due presidi e del 48% per il warfarin.⁷ Mentre per LMWH e warfarin la numerosità cumulativa dei campioni è sufficiente, nei trial con eparina a basse dosi sono stati arruolati complessivamente soltanto 59 pazienti e gli intervalli di confidenza sono di conseguenza troppo ampi.⁷ Come nelle altre due procedure ortopediche, anche nella chirurgia per frattura d'anca LMWH e TAO sono indifferentemente consigliabili.

Dato che il rischio di trombosi inizia subito dopo la frattura e l'intervento viene effettuato in genere dopo qualche giorno dal ricovero, è consigliabile

le cominciare subito la profilassi, sospenderla poche ore prima della procedura chirurgica (la sera prima), e poi riprenderla dopo l'intervento non appena sia stata effettuata un'adeguata emostasi.

Attuali raccomandazioni sull'uso delle LMWH in chirurgia ortopedica maggiore

In Europa e nel Nord America le LMWH più adoperate sono dalteparina, enoxaparina, nadroparina e tinzaparina. Gli studi che hanno confrontato direttamente due tipi di LMWH suggeriscono che le differenze di efficacia ed effetti collaterali sono sovrapponibili a quelle osservate per la singola LMWH nei diversi trials in cui questa è stata testata.^{30,31}

In Nord America la dose iniziale di LMWH viene somministrata tra 12 e 24 ore dopo l'intervento, mentre in Europa in genere si comincia la profilassi la sera prima della procedura chirurgica (10-12 ore prima). In un trial condotto su pazienti sottoposti ad artroplastica del ginocchio e che ha paragonato tre diversi regimi profilattici – 1) dalteparina iniziata 1 ora prima dell'intervento, 2) oppure 7 ore dopo, 3) oppure warfarin dopo l'intervento – l'efficacia antitrombotica per entrambi gli schemi di LMWH è risultata simile e comunque maggiore di quella del warfarin, con la dalteparina preoperatoria (che però era causa di un aumentato numero di sanguinamenti) significativamente superiore al warfarin e con un trend verso la significatività rispetto alla dalteparina postoperatoria.^{18,32} A meno che non si tratti di pazienti con particolare rischio emorragico, per i quali è prudente cominciare la profilassi dopo l'intervento, negli altri casi la prima somministrazione di LMWH può essere quindi praticata sia prima che dopo la procedura chirurgica. Naturalmente, la prima dose postoperatoria deve essere rimandata al momento in cui, sulla base dell'osservazione clinica e dei volumi di drenaggio, si sia pienamente realizzata l'emostasi.

L'incidenza delle TVP totali che insorgono dopo la dimissione del paziente è notevole. Si calcola che dal 12 al 37% dei pazienti vadano incontro all'evento trombotico (dimostrato venograficamente) una volta lasciato l'ospedale e che la continuazione della profilassi con LMWH dimezzi questo rischio.^{8,18,32} Inoltre, dal 45 all'80% di episodi tromboembolici sintomatici in pazienti operati per artroplastica di ginocchio e d'anca si verificano dopo la fine del ricovero ospedaliero^{19,33} (che ormai per tali interventi dura in media una settimana) e in particolare circa 17 giorni dopo artroplastica d'anca e 7 giorni dopo sostituzione di ginocchio. Al pari degli eventi asintomatici scoperti con venografia, anche il numero di tromboembolie sintomatiche

potrebbe essere ridotto con l'uso di LMWH post-dimissione.³⁴ Pertanto si raccomanda comunque di continuare la somministrazione di LMWH per almeno 10 giorni dalla data dell'intervento, o per un periodo di tempo ancora più lungo in presenza di fattori di rischio addizionali (obesità, pregressa MTEV, immobilizzazione prolungata).⁷

Lo scenario dei nuovi farmaci: i risultati del fondaparinux

Il fondaparinux è un pentasaccaride sintetico che inibisce il fattore X attivato tramite legame con l'antitrombina. È strutturalmente correlato al sito di legame all'antitrombina dell'eparina, rispetto alla quale, però, legandosi soltanto all'antitrombina senza interagire con altri componenti plasmatici, presenta un'azione più rapida e selettiva. È dotato inoltre di un profilo farmacocinetico favorevole con una lunga emivita che consente la monosomministrazione giornaliera.

Il farmaco (2,5 mg al giorno SC) è stato testato nella frattura di femore,³⁵ nell'artroplastica di ginocchio³⁶ e d'anca^{37,38} per un totale di 5,385 pazienti, in 5,315 dei quali il follow-up è stato prolungato fino al 49° giorno dall'intervento. Fondaparinux ha consentito una riduzione del rischio di MTEV rispetto al trattamento con enoxaparina del 55.2%; in particolare la riduzione del rischio di TVP prossimali è stata del 57.4%.³⁹ L'incidenza di TEP fatali e non fatali è stata minima (<1%) nei due gruppi. Infine, non è stata osservata alcuna differenza nella frequenza di morte per tutte le cause e di sanguinamenti, e comunque nessuna emorragia fatale o in organi critici con fondaparinux (1 sanguinamento fatale ed 1 sanguinamento in organi critici con enoxaparina).³⁹

Il fondaparinux è probabilmente il farmaco antitrombotico più efficace e sicuro nella profilassi antitrombotica della chirurgia ortopedica maggiore.³⁸

Raccomandazioni cliniche

(modificate da ref. #7)

Artroplastica elettiva d'anca

1. Si raccomanda l'impiego di LMWH SC (iniziando 12 ore prima della chirurgia, oppure da 12 a 24 ore dopo, oppure 4-6 ore dopo l'intervento con metà della dose abituale per l'alto rischio e poi continuando alla dose intera dal giorno seguente; oppure la TAO con INR compreso tra 2 e 3 da cominciare prima o subito dopo l'intervento (grado 1A).
2. L'eparina non frazionata a dosi aggiustate (per mantenere l'APTT ai limiti superiori della norma) è un'alternativa accettabile ma più complessa

- (grado 2A).
- Un'eventuale profilassi aggiuntiva con calze a compressione graduata o compressione pneumatica intermittente può aumentare l'efficacia (grado 2C).

Artroplastica elettiva del ginocchio

- Si raccomanda l'impiego di LMWH o TAO (grado 1A) con le stesse modalità dell'artroplastica elettiva d'anca.
- La compressione pneumatica intermittente è una possibile alternativa (raccomandazione di grado 1B per la presenza di un numero insufficiente di trials e la scarsa numerosità del campione cumulativo studiato).

Intervento per frattura d'anca

- Si raccomanda l'impiego di LMWH o TAO con le stesse modalità dell'artroplastica elettiva d'anca (grado 1B, perché i dati disponibili sono attualmente limitati).
- L'eparina non frazionata a dosi basse e fisse è un'opzione alternativa (raccomandazione di grado 2B per la presenza di dati molto limitati). Dato che l'allettamento ed il rischio trombotico iniziano subito dopo la frattura, in genere si comincia subito la profilassi. Essa viene praticata fino alla sera prima del giorno dell'intervento e poi ripristinata non appena l'emostasi postoperatoria è completa e dimostrabile. La durata del trattamento profilattico consigliata è di almeno 7-10 giorni dal giorno della prima somministrazione (grado 1A). Se il paziente viene dimesso prima dall'Ospedale, è raccomandabile continuare il trattamento anti-trombotico a domicilio e comunque per almeno 7-10 giorni dalla data dell'intervento (grado 1A). La profilassi a domicilio oltre i 7-10 giorni è raccomandabile nei soggetti ad alto rischio (grado 2A per l'incerto rapporto costo/beneficio).

Bibliografia

- Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Int Med* 1992; 232: 155-60.
- Salzman EW, Hirsh J. The epidemiology, pathogenesis and natural history of venous thrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Haemostasis and Thrombosis: basic principles and clinical practice*. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 1275-98.
- Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1-7.
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep venous thrombosis? *JR Soc Med* 1989; 82:203-
- Nicolaides AN. Prevention of venous thromboembolism: international consensus statement: guidelines in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; 20:1-37.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119:132S-175S.
- Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery - results of a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study with dalteparine (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997; 77:26-31.
- Warwick D, Williams MH, Bannister GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement: a series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77:6-10.
- Wells PS, Lensing AW, Davidson BL, et al. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 122:47-53.
- Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L et al. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee - a prospective study. *Thromb Haemost* 1999; 81:18-21.
- Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent VTE following total hip replacement. *JAMA* 1994; 271:1780-17.
- Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al. Adjusted versus fixed-doses subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983; 309:954-8.
- Hull R, Raskob G, Pineo G et al. A comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip and knee implantation. *N Engl J Med* 1993; 329:1370-6.
- The RD Heparin Arthroplasty Group. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1174-85.
- Hamulyak K, Lensing AWA, van der Meer J, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? *Thromb Haemost* 1995; 74:1428-31.
- Francis CW, Pellegrini VD, Totterman S et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty: comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79:1365-70.
- Hull RD, Pineo GF, Francis CW, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery versus warfarin in hip arthroplasty patients: a double blind, randomized comparison. *Arch Intern Med* 2000; 160:2199-207.

19. Colwell CW, Collins DK, Paulson R, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty: evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81:932-40.
20. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of VTE after knee arthroplasty: a randomized, double blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124:619-26.
21. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of VTE after total knee replacement surgery: a double blind, dose ranging study. *Thromb Haemost* 1997; 77:32-8.
22. Spiro TE, Fitzgerald RH, Trowbridge AA, et al. Enoxaparin a low molecular weight heparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after elective knee replacement surgery (abstract). *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77(suppl III): 317.
23. Kaempffe FA, Lifeso RM, Meinking C. Intermittent pneumatic compression versus Coumadin: prevention of deep vein thrombosis in lower-extremity total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 1991; 269: 89-97.
24. Hull R, Delmore TJ, Hirsh J, et al. Effectiveness of intermittent pulsatile elastic stockings for the prevention of calf and thigh vein thrombosis in patients undergoing elective knee surgery. *Thromb Res* 1979; 16:37-45.
25. McKenna R, Galante J, Bachmann F, et al. Prevention of VTE after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression. *Br Med J* 1980; 280:514-7.
26. Haas SB, Insall JN, Scuderi GR, et al. Pneumatic sequential-compression boots compared with aspirin prophylaxis of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72:27-31.
27. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7:178-208.
28. Peretz JV, Warwick DJ, Case CP, et al. Death after proximal femoral fracture: an autopsy study. *Injury* 1995; 26:237-40.
29. Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, et al. Differences in mortality after fracture of hip: the East Anglian audit. *Br Med J* 1995; 310:904-8.
30. Planes A, Samama MM, Lensing AWA et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement; comparison between two low-molecular-weight heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost* 1999; 81:22-5.
31. Planes A, Vochelle N, Fagola M, et al. Comparison of two low-molecular-weight heparins for the prevention of post-operative VTE after elective hip surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9:499-505.
32. Hull RD, Pineo GF, Francis CW, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital warfarin versus out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients. A double blind, randomized comparison. *Arch Intern Med* 2000; 160:2208-15.
33. Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, et al. The incidence of symptomatic VTE during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study in patients who underwent hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158: 873-8.
34. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against VTE after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335:696-700.
35. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AGG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1298-304.
36. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AGG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1305-10.
37. Lassen MR. The EPHEBUS Study. Comparison of the first synthetic factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism (VTE) after elective hip replacement (abstract). *Blood* 2000; 96:490a.
38. Turpie AGG. The PENTATHLON 2000 Study. Comparison of the first synthetic Xa inhibitor with low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism (VTE) after elective hip replacement surgery (abstract). *Blood* 2000; 96: 491a.
39. Turpie AGG. Overview of the clinical results of pentasaccaride in major orthopaedic surgery. *Haematologica* 2001; 86 (Suppl II to no. 11):59-62.

Nuovi farmaci antitrombotici nella profilassi del tromboembolismo venoso

FRANCO PIOVELLA

Servizio Malattie Tromboemboliche, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Negli ultimi dieci anni sono stati sviluppati numerosi nuovi farmaci anticoagulanti. Per la maggior parte questi nuovi antitrombotici sono diretti ad inibire singoli fattori della coagulazione. Ciò deriva dalla premessa che una miglior selettività dovrebbe garantire un miglior controllo della terapia stessa.

Gli inibitori della via del fattore tissutale (TFPI) agiscono su uno stadio precoce della via estrinseca della coagulazione, inibendo il complesso fattore VII attivato/fattore tissutale. Ciò contrasta il momento iniziale della cascata della coagulazione, ma potrebbe avere un impatto minore sulla sua amplificazione.

Gli inibitori diretti della trombina, come l'irudina, agiscono direttamente sulla trombina (senza necessità di legame con l'antitrombina), bloccando la sua attività ed il meccanismo di *feedback* legato alla trombina stessa.

L'irudina si è dimostrata più efficace della eparina a basso peso molecolare nella prevenzione della trombosi venosa dopo chirurgia ortopedica e può essere utilizzata efficacemente nei pazienti affetti da piastrinopenia da eparina. Tuttavia, l'irudina causa più eventi emorragici dell'eparina.

Il melagatran è un inibitore selettivo diretto della trombina. Non necessita di monitoraggio routinario. Viene somministrato per via sottocutanea. Esso costituisce il maggior metabolita dello ximelagatran, un profarmaco somministrabile per via orale. Lo ximelagatran viene rapidamente trasformato in melagatran dopo assunzione orale. La sua biodisponibilità raggiunge il 20%.

Attualmente questo inibitore della trombina è in sperimentazione in numerosi studi clinici di fase II e III sulla prevenzione e trattamento della trombosi venosa, della trombosi arteriosa e della fibrillazione atriale.

Altri agenti sono in grado di inibire il fattore X attivato (Xa): il pentasaccaride fondaparinux è il

primo di una nuova classe di antitrombotici di sintesi: gli inibitori selettivi del fattore Xa.

Fondaparinux è il concorrente più avanzato delle eparine a basso peso molecolare (EBPM), che hanno costituito sino ad oggi lo standard di riferimento nella profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso.

Il pentasaccaride fondaparinux è stato confrontato con le EBPM in quattro studi di fase III in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, dimostrandosi significativamente più efficace. È perciò interessante confrontare il meccanismo d'azione e la farmacocinetica di queste due classi di farmaci. Le EBPM sono estratte da preparazioni di eparina non frazionata di origine animale, sono dirette contro diversi fattori della coagulazione (IIa, IXa e Xa) e la loro azione è mediata dal legame con l'antitrombina (ATIII).

Il fondaparinux è interamente ottenuto per sintesi chimica. Mostra alta affinità per ATIII che possiede uno specifico sito di legame per il pentasaccaride. Questo legame determina la inibizione selettiva del fattore Xa mediata dall'ATIII. Il fattore Xa gioca un ruolo centrale nella cascata della coagulazione e la sua inibizione comporta una forte inibizione della formazione di trombina e della crescita del coagulo.

Tra la dose di fondaparinux e l'inibizione della generazione di trombina attraverso le vie intrinseca ed estrinseca della coagulazione esiste una correlazione lineare. Studi di fase I su volontari sani hanno mostrato una cinetica essenzialmente lineare sia nei giovani che negli individui anziani. La biodisponibilità del fondaparinux è completa (100%) per somministrazione sottocutanea, con rapida insorgenza di azione ($C_{max}/2$ raggiunta entro 25 min) e bassa variabilità di efficacia. L'emivita del fondaparinux è più lunga di quella delle EBPM – 15-20 ore contro circa 4-6 ore – e viene escreto immodificato quasi esclusivamente nell'urina.

haematologica 2002; 87

(supplement to no. 4):7-10

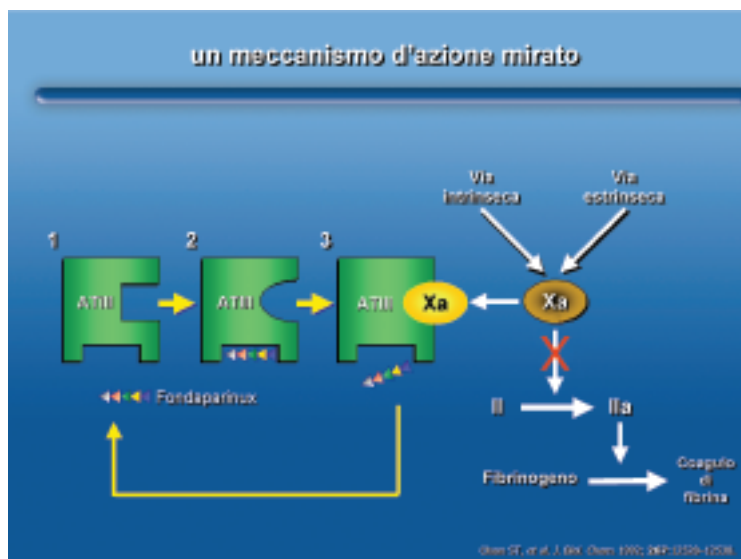


Figure 1. Meccanismo d'azione.

In profilassi, una o due somministrazioni quotidiane di EBPM vengono normalmente utilizzate in Europa e Nord America, rispettivamente. Una sola dose quotidiana di fondaparinux assicura un completo effetto antitrombotico per 24 ore.

Di conseguenza, allo scopo di dimostrare un miglior rapporto rischio/beneficio nei confronti delle EBPM, una singola dose quotidiana di fondaparinux è stata scelta per gli studi di fase II e III nella profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore.

Attraverso un ampio programma di studi di fase I e II, il fondaparinux è stato valutato in una grande varietà di situazioni cliniche ed in un'ampia gamma di profili di pazienti. Il programma di fase II ha stabilito l'efficacia e la sicurezza della molecola in prevenzione e trattamento acuto del tromboembolismo venoso e della malattia tromboembolica arteriosa: per quanto riguarda la prevenzione della trombosi venosa in ortopedia, in un primo studio di fase II sono stati inclusi 933 pazienti sottoposti a protesi elettiva d'anca (studio *Pentathlon*). In questo studio il fondaparinux è stato confrontato a diversi dosaggi (0.75 mg, 1.5 mg, 3 mg, 6 mg, 8 mg) con enoxaparina, al dosaggio di 30 mg due volte al dì. I trattamenti farmacologici (fondaparinux ed enoxaparina) sono stati iniziati nel post-operatorio e continuati per 5-10 giorni. I principali obiettivi dello studio erano l'evenienza di trombosi venosa profonda, riscontrata con flebografia, e l'evenienza di emorragia maggiore, determinata con criteri standardizzati aggiudicati da un comitato centrale indipendente. I risultati di questo studio,

che resta il più ampio studio di fase II mai effettuato nella profilassi della trombosi venosa in protesi elettiva d'anca, hanno dimostrato un effetto dose-risposta per efficacia e sicurezza per il pentasaccaride fondaparinux, con miglior efficacia rispetto alla EBPM.

Basandosi sui risultati dello studio *Pentathlon*, una somministrazione quotidiana di 2,5 mg di fondaparinux, con inizio post-operatorio, è stata scelta per gli studi di fase III di profilassi in chirurgia ortopedica maggiore. A tutt'oggi sono stati completati quattro studi di fase III di prevenzione della malattia tromboembolica venosa in pazienti sottoposti a protesi elettiva d'anca (due studi, 4.584 pazienti), protesi elettiva di ginocchio (uno studio, 1.049 pazienti), e in pazienti operati per frattura d'anca (uno studio, 1.711 pazienti). Questo programma è stato completato in 24 Paesi, coinvolgendo più di 7.000 pazienti.

Gli studi, prospettici, randomizzati, in doppio cieco, comparativi, per gruppi paralleli, hanno utilizzato lo stesso dosaggio di fondaparinux per tutti i pazienti in tutte le procedure chirurgiche descritte, ed una unica EBPM di confronto (enoxaparina). In tutti i quattro studi la verifica primaria di efficacia si basava sulla flebografia bilaterale.

Gli studi *Pentathlon 2000* (protesi elettiva d'anca) e *Pentamaks* (protesi elettiva di ginocchio) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di una somministrazione al dì di fondaparinux 2.5 mg nei confronti di due somministrazioni al dì di enoxaparina 30 mg. Entrambi i trattamenti sono stati iniziati nel post-operatorio (12-24 ore).

Efficacia Globale di Fondaparinux nei confronti di Enoxaparina

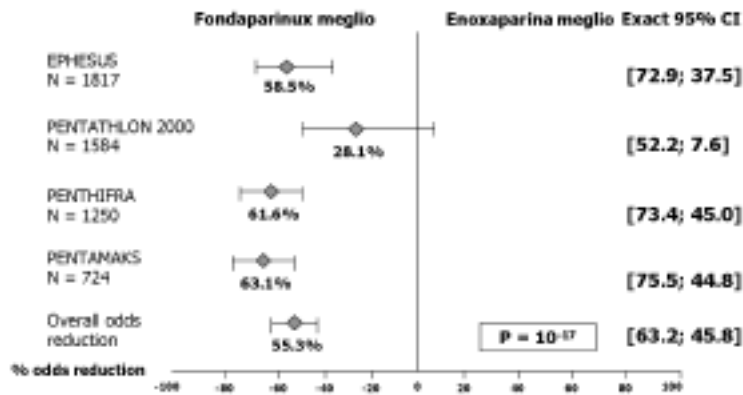


Figura 2. Efficacia clinica.

Gli studi *Ephesus* (protesi elettiva d'anca) e *Penthifra* (chirurgia di frattura d'anca) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di una somministrazione al dì di fondaparinux 2.5 mg, iniziata nel post-operatorio, nei confronti di una somministrazione al dì di enoxaparina 40 mg, iniziata pre-operatoriamente (12 ore).

I risultati hanno inequivocabilmente dimostrato la maggiore efficacia del fondaparinux rispetto al comparatore nella prevenzione della malattia tromboembolica venosa in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per frattura d'anca ed in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di protesi elettiva d'anca o di ginocchio, con una riduzione globale del rischio a favore del fondaparinux del 55.3%, statisticamente altamente significativa ($p=10^{-17}$), come evidenziato nella figura 2.

Una superiore efficacia nei confronti della eparina a basso peso molecolare è stata dimostrata in tutti i tipi di chirurgia oggetto degli studi, con una riduzione del rischio del 45.4% nell'intervento di protesi elettiva d'anca (58.5% nello studio *Ephesus* e 28.1% nello studio *Pentathlon 2000*), 61.6% nella frattura d'anca e 63.1% nella protesi elettiva di ginocchio. Questo vantaggio rimane consistente in tutti i sottogruppi di pazienti, senza relazione con l'età, il sesso, il tipo di anestesia, l'uso del cemento e la durata dell'intervento chirurgico.

La superiorità nei confronti della EBPM in termini di efficacia è stata raggiunta senza un aumento significativo del rischio di emorragia clinicamente rilevante (emorragia fatale, emorragia in

organi critici, emorragia che porta al re-intervento). Infine, la mortalità è risultata molto bassa in entrambi i gruppi degli studi.

Fondaparinux rappresenta quindi un nuovo agente antitrombotico, ben tollerato, che ha dimostrato una superiore efficacia nei confronti della EBPM nella prevenzione del tromboembolismo venoso dopo chirurgia ortopedica maggiore.

Un esteso programma di sviluppo clinico è attualmente in corso con due ampi studi di fase III allo scopo di verificare l'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nel trattamento della trombosi venosa profonda (studio *MATISSE DVT*) e nel trattamento dell'embolia polmonare (studio *MATISSE PE*).

Status registrativo

Il 21 marzo 2002 fondaparinux ha ottenuto dalla Commissione Europea l'autorizzazione all'immissione in commercio nella seguente indicazione: *Prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti ad un intervento di chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori, quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca per una durata di 7 ± 2 giorni.*

È già in corso lo studio *Penthifra Plus* tendente a valutare questo nuovo farmaco nella profilassi a lungo termine (tre settimane dopo la dimissione dall'ospedale) in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per frattura dell'anca.

L'obiettivo è di dimostrare una ulteriore riduzione dell'incidenza della TVP in questi pazienti con un trattamento protratto.

Bibliografia

1. Walenga JM, Petitou M, Samama M, Fareed J, Choay J. Importance of a 3-O-sulfate group in a heparin pentasaccharide for antithrombotic activity. *Thromb Res* 1988; 52:553-63.
2. Herbert JM, Petitou M, Lormeau JC, et al. SR90107A/Org31540, a novel anti-factor Xa antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1997; 15:1-126.
3. Vuilleminot A, Schiele F, Meneveau N, Claudel S, Donat F, Fontecave S, Cariou R, Samama MM, Bassand JP. Efficacy of a synthetic pentasaccharide, a pure factor Xa inhibitor, as an antithrombotic agent - a pilot study in the setting of coronary angioplasty. *Thromb Haemost* 1999; 81:214-20.
4. Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA for the Pentasaccharide Investigators. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001; 344:619-25.
5. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1298-304.
6. 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.
7. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; in press.
8. 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; in press.
9. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, on behalf of the Steering Committees of the Pentasaccharide Orthopedic Prophylaxis Studies. Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. A meta-analysis of four randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; in press.
10. Turpie AGG. Overview of the clinical results of pentasaccharide in major orthopaedic surgery. *Haematologica* 2001; 86 (Suppl II to no. 11):59-62.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore: cosa pensa la Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi

DOMENICO PRISCO, FRANCESCO VIOLI*

Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università di Firenze; *Divisione IV Clinica Medica, Policlinico

Le linee guida dell'ACCP del 2001 rappresentano ancora un documento essenziale per indirizzare i comportamenti *evidence-based* nella prevenzione della malattia tromboembolica venosa (MTEV) in chirurgia ortopedica maggiore.¹ In un mondo in cui tutto corre in fretta già si delineano peraltro nuovi elementi che renderanno necessario un aggiornamento a breve termine delle linee guida internazionali. Fra gli altri sono a nostro avviso di primaria importanza tre aspetti: 1) la scelta del momento ottimale per l'inizio della profilassi con eparina a basso peso molecolare (LMWH); 2) la durata ottimale della profilassi; 3) l'introduzione di nuovi farmaci antitrombotici. Di quest'ultimo aspetto è già stato trattato nell'articolo di Franco Piovella sul pentasaccaride fondaparinux e va soltanto detto che non appena, tra breve, tale farmaco sarà introdotto in Italia la Siset dovrà inserirlo fra le proprie raccomandazioni.

Inizio della profilassi con LMWH

La pratica clinica è diversa nel Nord America e in Europa circa l'inizio della profilassi con LMWH. Normalmente in Europa si inizia la somministrazione 12 ore prima dell'intervento mentre in Nord America l'inizio viene ritardato fino a 12-24 ore dopo l'intervento. Nel primo atteggiamento si privilegia la scelta di ottimizzare il trattamento antitrombotico in considerazione del fatto che il processo trombotico inizia nel periodo perioperatorio. Il secondo atteggiamento invece è volto a ridurre il rischio emorragico. D'altra parte alcuni studi hanno recentemente suggerito che l'inizio pre o postoperatorio nelle ore più vicine all'intervento potrebbe essere più efficace^{2,3} e questo ha stimolato l'esecuzione di una revisione sistematica di Hull apparsa sugli *Archives of Internal Medicine* nel settembre scorso.⁴ Gli autori hanno identificato, da una ricerca MEDLINE, 4 trial randomizzati che confrontavano l'uso di LMWH (iniziata a diversi tempi pre- e post-operatori) con gli

Linee guida Siset per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore

haematologica 2002; 87

(supplement to no. 4):11-13

anticoagulanti orali (AO), come trattamento di controllo, nella protesi elettiva di anca e che usavano la flebografia sistematica per l'identificazione delle trombosi. I risultati della rassegna sistematica indicano che la LMWH cominciata in stretta vicinanza con la procedura produceva una riduzione relativa del 40-50% delle trombosi venose profonde (TVP) rispetto agli AO con una riduzione assoluta dell'11-13%. Al contrario, l'inizio secondo i classici protocolli, non era più efficace rispetto agli AO. Per un uso perioperatorio, la prima dose di LMWH deve essere ridotta della metà e in tal modo non si assiste ad un aumento del tasso di emorragie maggiori. In pratica, un'analisi ulteriore dei dati ha permesso di stabilire che il periodo ottimale per l'inizio del trattamento va da 2 ore prima dell'intervento a 6-8 ore dopo. La somministrazione preoperatoria si accompagna peraltro ad un aumento delle complicanze emorragiche.³ Un altro vantaggio della somministrazione precoce postoperatoria è che, sia la dose ridotta che la distanza temporale dall'inizio dell'anestesia, sono rassicuranti ai fini del rischio di ematomi spinali, laddove venga eseguita anestesia spinale.⁴

Che l'intervallo fra la chirurgia e la prima somministrazione di LMWH sia una variabile critica che influenza significativamente il rischio di MTEV postoperatoria è ormai un concetto sempre più accettato. È possibile che la somministrazione perioperatoria sia più efficiente in situazioni in cui una significativa generazione di trombina cominci al momento dell'intervento e necessiti di una sua neutralizzazione il più precocemente possibile.

Una ovvia critica della rassegna di Hull è quella che si sono messi insieme 4 studi molto diversi fra loro e che le conclusioni della rassegna sono quindi solo indicative.

Al momento la Siset ritiene di non dover modificare le proprie raccomandazioni rispetto a quelle dell'ACCP circa l'inizio del trattamento con

LMWH per la profilassi della MTEV dopo chirurgia ortopedica maggiore e che la somministrazione perioperatoria possa essere per ora suggerita solo come un'alternativa a quelle classiche per mancanza di dati conclusivi.

Durata ottimale della profilassi

Dopo la pubblicazione delle linee guida dell'ACCP¹ sono apparse in letteratura due revisioni dei trial clinici randomizzati che hanno valutato il prolungamento della profilassi con LMWH per alcune settimane dopo il ricovero: una di Hull⁵ ha preso in considerazione soltanto studi sugli interventi di artroplastica elettiva d'anca mentre la metanalisi di Eikelboom⁶ ha considerato anche due studi che hanno arruolato pazienti sottoposti a protesi di ginocchio.

La rassegna di Hull⁵ ha considerato 6 studi randomizzati in doppio-cieco. La durata totale della profilassi (intra ed extraospedaliera) andava da 27 a 35 giorni. In assenza di complicanze emorragiche significative il trattamento prolungato risultava vantaggioso con i seguenti rischi relativi (RR) rispetto al trattamento solo intraospedaliero: 0.41 per le TVP totali, 0.31 per le TVP prossimali e 0.36 per le tromboembolie venose sintomatiche.

La metanalisi di Eikelboom⁶ ha incluso 9 studi, di cui 8 condotti con LMWH e uno con eparina non frazionata. I risultati mostrano che una profilassi estesa per un periodo fra i 30 ed i 42 giorni riduceva la frequenza di tromboembolie venose sintomatiche rispetto alla usuale profilassi di circa una settimana (OR 0.38). Il dato non era significativo considerando da soli i pazienti con protesi di ginocchio, peraltro poco numerosi. Anche le TVP venografiche erano ridotte (OR 0.48) con un aumento delle emorragie minori (OR 1.56) ma non di quelle maggiori. Gli autori hanno calcolato che per ogni 1000 pazienti trattati si ha una riduzione assoluta di 20 eventi sintomatici.

È tempo di cambiare le raccomandazioni? È ancora accettabile la limitazione dell'ACCP alla profilassi prolungata soltanto nei pazienti ad alto rischio? Ed in questo caso, può essere definito in modo più preciso il paziente ad alto rischio? Il dato di fatto è che la profilassi prolungata è già una realtà in alcuni dei nostri ospedali. Il timore è che la scelta sia frutto più di una spinta del marketing o di timori medico-legali che di una valutazione ponderata.

La Siset ritiene che sia prematura una modificazione delle raccomandazioni in questo ambito anche se è prevedibile che in un prossimo futuro possano essere suggeriti diversi atteggiamenti.

Raccomandazioni della Siset per la prevenzione della MTEV in chirurgia ortopedica maggiore

Artroplastica elettiva d'anca

1. Si raccomanda l'impiego di LMWH se iniziando 12 ore prima della chirurgia e continuando una somministrazione ogni 24 ore alla dose di 5000 UI per la dalteparina, 40 mg per l'enoxaparina, 38U/kg per la nadroparina (con quest'ultima, la seconda somministrazione viene effettuata 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al di nei primi tre giorni postoperatori passando successivamente alla dose di 57 U/kg) e 4200 U per la reviparina (la seconda somministrazione viene effettuata 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al di) (grado A).
2. La TAO, da cominciare prima o subito dopo l'intervento (warfarin 5-10 mg e successivo aggiustamento per portare l'INR fra 2 e 3), è un'alternativa accettabile (grado A).
3. L'eparina non frazionata a dosi aggiustate per mantenere l'APTT ai limiti superiori della norma è un'alternativa accettabile (grado A), ma non viene raccomandata per la sua complessità.
4. Un'eventuale profilassi aggiuntiva con calze a compressione graduata o compressione pneumatica intermittente può aumentare l'efficacia dell'eparina (grado C).

Artroplastica elettiva del ginocchio

1. Si raccomanda l'impiego di LMWH o TAO (grado A) con le stesse modalità dell'artroplastica elettiva d'anca.
2. La compressione pneumatica intermittente è una possibile alternativa (grado B).

Intervento per frattura d'anca

1. Si raccomanda l'impiego di LMWH o TAO con le stesse modalità dell'artroplastica elettiva d'anca (grado B).
2. Dato che l'allettamento ed il rischio trombotico iniziano subito dopo la frattura, in genere si comincia subito la profilassi. Essa viene praticata fino alla sera prima del giorno dell'intervento e poi ripristinata non appena l'emostasi post-operatoria sia ristabilita.

In tutti gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore la durata del trattamento profilattico consigliata è di almeno 7-10 giorni dal giorno della prima somministrazione (grado A). Se il paziente viene dimesso prima dall'Ospedale, è raccomandabile continuare il trattamento antitrombotico a

domicilio e comunque per almeno 7-10 giorni dalla data dell'intervento (grado A). La profilassi a domicilio oltre i 7-10 giorni è raccomandabile nei soggetti ad alto rischio.

Bibliografia

1. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119: 132S-175S.
2. Francis CW, Pellegrini VD, Totterman S et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty: comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 1365-72.
3. Hull RD, Pineo GF, Francis CW, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery versus warfarin in hip arthroplasty patients: a double blind, randomized comparison. *Arch Int Med* 2000; 160: 2199-207.
4. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty. A systematic review. *Arch Int Med* 2001; 161:1952-60.
5. 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 Int Med* 2001; 135:858-69.
6. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001;358: 9-15.



Direttore responsabile: *Prof. Edoardo Ascarei*
Autorizzazione del Tribunale di Pavia
n. 63 del 5 marzo 1955

Editing: ♣ *Mikimos - Medical Editions*
via gen. C.A. Dalla Chiesa, 22 - Voghera, Italy

Printing: *Tipografia PI-ME*
via Vigentina 136 - Pavia, Italy

Printed in April 2002

Haematologica is sponsored by educational grants from the following institutions:



IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy



University of Pavia, Italy

**José Carreras International Leukemia
Foundation**