

## Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in hip and knee replacement and in femoral neck fracture surgery

F. Randelli · F. Biggi · G. Della Rocca ·  
P. Grossi · D. Imberti · R. Landolfi ·  
G. Palareti · D. Prisco

Published online: 19 January 2011

© The Author(s) 2011. This article is published with open access at Springerlink.com

**Abstract** Anticoagulant prophylaxis for preventing venous thromboembolism (VTE) is a worldwide established procedure in hip and knee replacement surgery, as well as in the treatment of femoral neck fractures (FNF). Different guidelines are available in the literature, with quite different recommendations. None of them is a multidisciplinary effort as the one presented. The Italian Society for Studies on Haemostasis and Thrombosis (SISST), the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT), the association of Orthopaedists and Traumatologists of Italian Hospitals

(OTODI), together with the Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation, and Intensive Care (SIAARTI) have set down easy and quick suggestions for VTE prophylaxis in hip and knee surgery as well as in FNF treatment. This inter-society consensus statement aims at simplifying the grading system reported in the literature, and its goal is to benefit its clinical application. Special focus is given to fragile patients, those with high bleeding risk, and those receiving chronic antiplatelet (APT) and vitamin K antagonists treatment. A special chapter is dedicated to regional anaesthesia and VTE prophylaxis.

F. Randelli—on behalf of Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT).

F. Biggi—on behalf of Ortopedici Traumatologi Ospedalieri di Italia (OTODI).

G. Della Rocca, P. Grossi—on behalf of Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI).

D. Imberti, R. Landolfi, G. Palareti, D. Prisco—on behalf of Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISST).

F. Randelli (✉)

Hip Department, Orthopedics and Trauma II, IRCCS Policlinico San Donato, S. Donato Milanese, Milan, Italy  
e-mail: filippo.randelli@fastwebnet.it

F. Biggi

Orthopaedic and Trauma Department, Belluno Hospital, Belluno, Italy

G. Della Rocca

Anesthesia and Intensive Care Medicine, University of Udine, Udine, Italy

P. Grossi

Regional Anesthesia and Pain Therapy Department, IRCCS Policlinico San Donato, S. Donato Milanese, Milan, Italy

D. Imberti

Internal Medicine Department, University Hospital of Ferrara, Ferrara, Italy

**Keywords** Prevention of venous thromboembolism · Total knee replacement · Total hip replacement · Anticoagulant prophylaxis · Rivaroxaban · Dabigatran · Enoxaparin · Femoral neck fractures

R. Landolfi

Department of Internal Medicine, University Hospital A. Gemelli, Rome, Italy

G. Palareti

Unit of Angiology and Coagulation Disease, AOU Sant'Orsola-Malpighi, University of Bologna, Bologna, Italy

D. Prisco

Department of Internal Medicine, University of Florence, Florence, Italy

D. Prisco

Thrombosis Regional Reference Centre, Careggi University Hospital, Florence, Italy

## Introduction

Venous thromboembolism (VTE) represents a problem of relevant clinical and social impact. Recent data indicate an incidence of VTE of approximately 900,000 cases per year in the USA and of approximately 770,000 in Europe; in addition, pulmonary embolism (PE) is the direct cause of almost 10% of in-hospital deaths [1].

Anticoagulant prophylaxis for preventing VTE is a well-established procedure in hip (HR) and knee (KR) replacement surgery and in treating femoral neck fractures (FNF). Several meta-analyses indicate that in patients undergoing this kind of prophylactic treatment, an important reduction in symptomatic VTE is seen, with no relevant increase in major bleeding events [1–5]. These observations led the American College of Chest Physicians to generate universally recognized grade Ia recommendations on the need to initiate prophylaxis before all HR surgical interventions and to prolong treatment during the following 5 weeks. At present, pharmacological and/or mechanical prophylaxis is started in all cases of major orthopedic surgery (MOS), including elective HR and KR, and FNF surgery, as well as in several other cases of fracture (high-impact trauma, multiple fractures, multiple trauma) [1].

The Italian Society for Studies on Haemostasis and Thrombosis (SISSET) has been focussing its research efforts on this topic for many years [2, 3]. When the need to formulate practical recommendations arose in the world of orthopedics and traumatology, the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT) and the association of Orthopaedists and Traumatologists of Italian Hospitals (OTODI) identified SISSET and the Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care (SIA-ARTI) as their natural counterparts. This intersociety consensus statement aims at simplifying the grading system reported in the literature, and its goal is to improve its clinical application. For this reason, we believed that there was no need to define the strength of recommendations provided, as national and international dedicated guidelines already exist [1–5]. This statement is therefore addressed to the Italian scientific community

and institutions with the aim of attaining good clinical practice in the profession.

The present statement will be published in the Journals of the different Societies participating in this consensus.

## Purpose

Four purposes have been identified:

1. Keeping patients as safe as possible concerning the possibility of a thromboembolic event as a potential sequela in case of HR, KR, or FNF surgery in adults.
2. Reducing the possible complications linked to antithrombotic prophylaxis following HR, KR, or FNF surgery as much as possible.
3. Providing all specialists involved with unequivocal indications on the types of antithrombotic prophylaxis to be followed, in keeping with data reported in the national and international literature and with the laws in force in Italy.
4. Supplying useful suggestions on daily clinical practice in all situations in which no clear evidence is provided.

## Patients

Patients were subdivided into three groups:

- Patients at high risk of VTE;
- Patients at high risk of bleeding;
- Particular or “fragile” patients requiring individualized treatment.

### Patients at high risk of VTE

All patients undergoing HR, KR, or FNF surgery are at high risk of VTE and must follow an antithrombotic prophylaxis protocol. In-depth hematological and instrumental screening in quest of additional risk factors for thromboembolism is not believed to be essential, as knowledge of these factors would not alter the

**Table 1** Patients at high risk of bleeding and patients who need careful evaluation for possible risk of bleeding

Patients at high risk of bleeding	Patients to be carefully evaluated for possible risk of bleeding
Prolonged PT (INR > 1.5)	Prolonged APTT (except antiphospholipid antibody syndrome)
Thrombocytopenia < 50,000/ $\mu$ l	Severe CRF (creatinine clearance < 30 ml/min)
Known bleeding diathesis	Family or personal history of major bleeding
Chronic liver disease with prior bleeding episodes	Concomitant use of drugs affecting hemostasis
Multiple trauma (ISS $\geq$ 15)	(e.g., antiplatelet drugs, anti-inflammatory drugs)

PT prothrombin time, INR International normalized ratio, ISS injury severity score, APTT antiplatelet treatment, CRF chronic renal failure

prophylactic strategies. An exception is made for patients with past episodes of deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism, who require an individualized preventive/curative approach.

Patients at high risk of bleeding

Patients at high risk of bleeding are described in Table 1.

Fragile patients

Fragile patients requiring individualized treatment are those who present with:

- Body weight <50 kg
- Age >75 years
- Moderate chronic renal failure (CRF) (creatinine clearance 30–50 ml/min)

The creation of a personalized, shared folder for thrombotic and hemorrhagic risk assessment and initiation of adequate thromboprophylaxis is suggested in all hospital settings. Furthermore, we recommend that the creation of this document be suggested by all administrations involved (hospital directorate, local health authority, regional administration, etc.).

**Type of prophylaxis**

Pharmacological	LMWH, FON, NOA, VKA, UH
Mechanical	Active (IPC, VFP) Passive (GCS)
Combined	Pharmacological + mechanical

*LMWH* low-molecular-weight heparin, *FON* fondaparinux, *NOA* new oral anticoagulants, *UH* unfractionated heparin, *VKA* vitamin K antagonists, *VFP* venous foot pump, *IPC* intermittent pneumatic compression, *GCS* graduated compression stockings

**Pharmacological prophylaxis**

- Pharmacological prophylaxis is based on low-molecular-weight heparin (LMWH), fondaparinux (FON), and new oral anticoagulants (NOA).
- Aspirin must not be used for VTE prophylaxis, as indicated by its label and by current guidelines.
- Unfractionated heparin (UH) must not be used considering that its efficacy is lower than that of LMWH, it has a short half-life, and it more frequently induces thrombocytopenia.
- Vitamin K antagonists (VKA) should not be administered because they are difficult to manage and maintain within a range of therapeutic anticoagulation [International normalized ratio (INR) ranging between 2 and 3].

Exceptions are possible but must be evaluated on an individualized basis with the consultant cardiologist or an expert in hemostasis and thrombosis.

*Low-molecular-weight heparin (LMWH)*

Concerning HR and KR, no differences in efficacy and safety have been reported between LMWH preoperative and postoperative first administration (Table 2) [6, 7]. LMWH labels in Italy, however, require a preoperative first administration except for bemiparin and dalteparin (for the latter only in hip surgery).

*Fondaparinux (FON)*

Fondaparinux has proved to be effective and safe in VTE prevention in HR, KR, and FNF (Table 3) [8]. In particular, FON has been reported to be more effective than LMWH (only demonstrated by decrease in phlebography-proven asymptomatic DVT) with modest, although statistically

**Table 2** Dosage and time of administration of low-molecular-weight heparin (LMWH) available in Italy

Active principle	Brand name	Dosage and time of administration
Enoxaparin	Clexane®	4,000 IU 12 h before surgery, then 4,000 IU/day
Nadroparin	Fraxiparine® Seleparin®	38 IU/kg 12 h before surgery and 12 h after, 38 IU/kg every 24 h during the 3 days following surgery, thereafter increasing the dose to 57 IU/kg/day
Dalteparin	Fragmin®	5,000 IU 8–12 h before surgery, then 5,000 IU/day. Alternatively 2 h, 500 IU 1–2 before surgery <sup>a</sup> and 2,500 IU 8–12 h after, thereafter either 5,000 IU/day or (only in hip surgery) 2,500 IU 4–8 h after surgery then 5,000 IU/day
Bemiparin	Ivor®	3,500 IU 6 h after surgery, then 3,500 IU/day. Alternatively 3,500 IU 2 h before surgery <sup>a</sup> , then 3,500 IU/day
Parnaparin	Fluxum®	0.4 ml (4,250 anti-Xa IU) 12 h before surgery, then 0.4 ml (4,250 anti-Xa IU)/day
Reviparin	Clivarin®	0.4 ml (4,200 anti-Xa IU) 12 h before surgery, then 0.4 ml (4,200 anti-Xa IU)/day

<sup>a</sup> Although reported by the product label, this type of prophylaxis is not recommended

**Table 3** Dosage and time of administration of Fondaparinux

Active principle	Brand name	Dosage and time of administration
Fondaparinux	ARIXTRA®	2.5 mg at least 6 h after surgery, then 2.5 mg/day <sup>a</sup> If creatinine clearance 20–50 ml/min 1.5 mg <sup>b</sup>

<sup>a</sup> In agreement with the latest edition of the American College of Chest Physicians (ACCP) guidelines [1], initiation may be postponed up to 24 h after the end of the intervention [9], although this has not been included in the label as yet

<sup>b</sup> According to the recent guidelines of the European Society of Anaesthesiology [10], FON is contraindicated if creatinine clearance < 30 ml/min

**Table 4** Dosage and time of administration of available new oral anticoagulants (NOA)

Active principle	Brand name	Dosage and time of administration
Dabigatran <sup>a</sup> (antifactor IIa)	Pradaxa®	110 mg 1–4 h after surgery, then 220 mg/day If age > 75 years or creatinine clearance 30–50 ml/min or amiodarone intake, 75 mg 1–4 h after surgery, then 150 mg/day
Rivaroxaban <sup>b</sup> (antifactor Xa)	Xarelto®	10 mg 6–10 h after surgery, then 10 mg/day

<sup>a</sup> Dabigatran has proved not to be inferior to low-molecular-weight heparin (LMWH) both in terms of efficacy and safety. As concerns dabigatran, in the literature, there is no information available on patients undergoing regional anaesthesia [11, 12]

<sup>b</sup> Rivaroxaban has shown to have greater efficacy than LMWH, with overlapping safety [13–16]. An analysis performed after publication of rivaroxaban registration study confirmed its safety in patients undergoing neuraxial anaesthesia

significant, increase in bleeding and need for transfusions (with no related increase in fatal hemorrhage, in critical organs, or need for reintervention).

#### *New oral anticoagulants (NOA)*

New oral anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban) have proved to be effective and safe in VTE prevention in HR and KR (Table 4) [11–16]. On the other hand, no direct comparison has ever been made between the two drugs, allowing for a definite confirmation of any different efficacy and safety. There is no evidence in the literature concerning the use of NOA in patients undergoing FNF surgery and concerning prolonged prophylaxis after KR; furthermore, experience in fragile patients is limited. Although these drugs do not require laboratory monitoring, they have been shown to prolong PT and APTT.

#### Mechanical prophylaxis

Mechanical prophylaxis is based on the use of graduated compression stockings (GCS) and on intermittent pneumatic compression (IPC) devices [17]. GCS (thigh-to-foot or knee-to-foot) increase the effectiveness of pharmacological prophylaxis, must be used until recovery of good mobility with autonomous de-ambulation (best if used on both legs), must be correctly positioned avoiding the

“tourniquet effect,” and must not be used in the presence of peripheral arterial disease or diabetic neuropathy. IPC devices (either sural or plantar) have a high efficacy and enhance the action of anticoagulant drugs, but there is a low compliance by nurses and patients as concerns their management.

#### **When should prophylaxis be started?**

Patients with femoral neck fracture (FNF)

Selection and initiation of the prophylactic treatment to be followed strongly depend on the adopted schedule:

- If surgery is performed on an emergency basis (within 24 h), LMWH may be used (starting 12 h before or 12 h after) or, alternatively, FON (starting at least 6 h after the end of the intervention and, in any case, within 24 h).
- If surgery is postponed, LMWH must be administered early. In this case, there is no information available on the possibility of initiating FON 6–8 h after the end of the intervention, thus producing a shift between the two anticoagulant drugs. At present, no recommendation can be made on this subject.
- NOA must not be used, as no study pertaining to FNF has been published.

Patients candidate for hip (HR) and knee (KR) replacement

In the literature, no significant difference in efficacy and safety has been reported between preoperative and postoperative initiation of LMWH in HR and KR [1, 6, 7]. Consequently, the choice must be based on evidence reported in published studies as well as on what is indicated on LMWH labels, which in Italy require initiation of prophylaxis 12 h before surgery, except for dalteparin and bempiparin (Table 2). Both FON and NOA must always be started postoperatively (Tables 3, 4).

### How long should pharmacological prophylaxis last?

Concerning the duration of pharmacological prophylactic treatment, if LMWH is used, therapy should last a minimum of 10 days in all patients, with a strong recommendation to protract prophylaxis for 35 days after HR and FNF surgery and the suggestion – with a lower level of evidence – to protract treatment similarly in patients undergoing KR surgery [1, 18]. Regardless, in Italy, it is standard procedure to protract prophylaxis for 35 days even after KR surgery. This approach is also suggested for FON therapy. As far as NOA are concerned, indications on duration of treatment derive from registration studies and are reported on the labels of dabigatran and rivaroxaban:

- With dabigatran, duration is 4–5 weeks in HR and 10 days in KR surgery;
- With rivaroxaban, duration is 5 weeks in HR and 2 weeks in KR surgery.

The safety of 5-week treatment with NOA has been proven in HR studies, which suggest the reliability and feasibility of this prophylaxis duration after KR as well. Lastly, it must be remembered that further protraction of prophylaxis (longer than suggested duration) has to be addressed in patients who, for different reasons (prolonged recumbence, additional risk factors), are at risk of developing VTE complications for a longer period than usual.

### Anesthesia techniques and initiation of pharmacological prophylaxis

No particular problem is identified in relation to general anesthesia (GA). On the other hand, regarding regional anesthesia (RA), timing must be carefully respected with epidural or intrathecal anesthesia, whereas there are no contraindications in perineural block [19, 20]. It is widely accepted that RA reduces the risk of VTE and that the correct timing (prophylaxis/RA administration and, if present,

catheter removal) is crucial to prevent complications. Actually, all anticoagulants used in VTE prevention in HR, KR, and FNF are closely related to the risk of developing epidural hematoma. In particular, upon removal of the epidural catheter, drug effectiveness, half-life ( $T_{1/2}$ ), and time to maximum concentration ( $T_{max}$ ) must be assessed: as a general rule, the recommendation is made to wait at least 2 half-lives before removal, resuming pharmacological prophylaxis after 8 h (period required for clot formation) minus  $T_{max}$ .

To simplify:

*LMWH and RA* [19, 20]

$T_{1/2}$ : 4 h

$T_{max}$ : 4 h

Last administration before catheter removal: at least 12 h.

First administration after catheter removal: at least after 6–8 h.

If LMWH is administered twice daily, either at the prophylactic or therapeutic dosage, 24 h must pass after catheter removal before proceeding with the following dose.

If traumatic puncture, consider the possibility of initiating prophylaxis after 24 h.

*FON and RA* [21]

$T_{1/2}$ : 17 h

$T_{max}$ : 1 h

If FON is administered at the therapeutic dosage, no central block must be performed.

Last administration before catheter removal: at least 36 h.

First administration after catheter removal: at least after 12 h.

If traumatic puncture, consider the possibility of initiating prophylaxis after 24 h.

*NOA and RA* [10]

As concerns the relationship between NOA and RA, there is no information available (randomized clinical studies) concerning timing and method of use; therefore, refer to what is reported on the product label:

- Dabigatran—not recommended in patients who must undergo anesthesia requiring the use of postoperative permanent epidural catheters, as no information is reported in the literature.
- Rivaroxaban—last administration 18 h before removal, resume administration 6 h after removal; recent guidelines of the European Society of Anaesthesiology suggest a longer period between last rivaroxaban dose and epidural catheter removal (22–26 h) [10].

**Table 5** Correlation between anesthesia and antiplatelet treatment (APT)

Regional anesthesia <sup>a</sup>		General anesthesia
Patients on APT with		Patients on APT
Acetylsalicylic acid (ASA): do not interrupt in case of secondary prevention (75–100 mg/day)	Ticlopidine—interrupt 10 days pre-op	GA always feasible
IIb/IIIa inhibitors	Clopidogrel—interrupt 7 days pre-op	Risk of surgical bleeding must always be considered before surgery
Abciximab—RA contraindicated		
Eptifibatide—interrupt 8 h pre-op		
Tirofiban—interrupt 4 h pre-op		

<sup>a</sup> APT, if no bleeding occurs, must be resumed the day following the intervention and, in the presence of epidural catheterization, after catheter removal

### Anesthesia/patient correlation in antiplatelet treatment

See Table 5.

### Management of vitamin K antagonist (VKA) patients

The main purpose is leading patients to surgical intervention with an adequate hemostasis and reducing the risk of thromboembolism as much as possible.

#### Femoral neck fracture (FNF) patients

Intervention should be delayed and INR measured: If INR > 2, administer vitamin K 10 mg in 100 ml of saline or glucose solution i.v. and measure INR every 6/8 h until INR < 2 is attained. If INR < 2, start LMWH administration at the prophylactic dose and timing (4,000–5,000 IU/day), plan surgical intervention as soon as possible, and request consultation by a cardiologist and/or by an expert in hemostasis and thrombosis to plan VKA resumption after surgery.

#### Patients candidate for elective hip (HR) and knee (KR) replacement

Each hospital should have a written and shared protocol concerning the management of VKA patients who have to undergo major lower-limb orthopedic surgery; consultation by a cardiologist and/or an expert in hemostasis and thrombosis should be requested to prepare a personalized schedule addressing VKA interruption and resumption; the timing of surgery must be respected, and the procedure should not be delayed.

### Management of antiplatelet treatment (APT) patients

Aspirin administered as primary prevention must be interrupted 7 days before elective surgery, whereas it must

be interrupted upon hospital admission in patients with FNF planned for surgery. Aspirin administration as secondary prevention (in patients with prior cardiovascular events) must be continued at the dose of 75–100 mg/day.

#### Femoral neck fracture (FNF) patients

For FNF, APT patients should undergo surgery as soon as possible. For patients on clopidogrel or ticlopidine (or dual anti-aggregation), request consultation by a cardiologist and/or an expert in hemostasis and thrombosis.

#### Patients candidate for hip (HR) and knee (KR) replacement

Administration of clopidogrel or ticlopidine must be interrupted 7 and 10 days before surgery, respectively, whereas in patients receiving dual anti-aggregation (aspirin and clopidogrel), surgery must be delayed if clopidogrel interruption is expected during the following months; if interruption is not expected, request consultation by a cardiologist and/or an expert in hemostasis and thrombosis. In all such patients, as a general rule, resume APT as soon as possible and regardless, once hemostasis is achieved.

### Patients at high risk of bleeding

In patients at high risk of bleeding, the absolute contraindication to pharmacological prophylaxis is represented by ongoing major bleeding. In this case, mechanical prophylaxis is indicated. The relative contraindication is applied to all the other conditions for which patients are at high risk of bleeding reported in Table 1. In these cases, pharmacological or transfusional correction of the hemostatic defect is recommended whenever indicated and feasible, considering mechanical and/or dedicated pharmacological prophylaxis (dose reduction, postoperative initiation).

## Special cases or fragile patients

Providing precise directives for managing such patients goes beyond the purpose of this consensus statement; the only indication is to pay extreme attention to them and to request consultation by an expert on hemostasis and thrombosis. Management of anticoagulant drugs in obese patients [body mass index (BMI) > 30] is not considered to be different from what occurs with other patients. In patients with renal failure, labels of the single drugs administered must be referred to, and careful clinical monitoring must follow.

## General considerations

- Postoperative mobilization must be started as soon as possible.
- Bed-rest patients should receive lower-limb mobilization exercises.
- General practitioners and patients should be informed how to recognize signs and symptoms of DVT and PE, how to correctly manage home prophylaxis, and about the risks of omitting it.
- Pharmaceutical companies and regulatory authorities (Italian Medicines Agency, etc.) should keep labels updated in agreement with scientific evidence reported in the literature.

## Conclusions

This document represents a consensus statement of Italian experts, with information based on scientific knowledge and labels available during the summer of 2010, and it will be disseminated by the four societies via different modalities (society journals, society Web sites, symposia organized within national congresses, etc.). A periodical revision of this document is expected, which will be of particular importance for the use of new anticoagulant drugs currently undergoing clinical development, some of which (edoxaban, betrixaban, and others) are still undergoing a preliminary trial phase. For other drugs (apixaban), studies are already available [22, 23] that prove their efficacy and safety in VTE prevention in HR and KR surgery. It is therefore likely that the number of drugs available for this type of prophylaxis will increase in the near future.

**Acknowledgments** Claudio Cimminiello worked in cooperation with Filippo Randelli, Davide Imberti, and Paolo Grossi in drawing up the first SIOT document in 2009.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

## References

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW (2008) American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edn). *Chest* 133(Suppl):381S–453S
2. Prisco D, Violi F (2002) 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. *Haematologica* 87 (Suppl 4):11–13
3. Prisco D, Gruppo di lavoro per le linee guida sul tromboembolismo venoso della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (coordinatore Prisco D) (2003) Linee guida per la diagnosi, la profilassi e la terapia del tromboembolismo venoso. *Haematologica* 88 (Suppl 18):1–61
4. Prevention and treatment of venous thromboembolism (2006) International consensus statement. *Int Angiol* 25:1001–1161
5. Hill J (2010) Treasure T; National Clinical Guideline Centre for acute and chronic conditions. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. *BMJ* 340:c95
6. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR (2002) Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecularweight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 162:1451–1456
7. Raskob GE, Hirsh J (2003) Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 124:379S–385S
8. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR (2002) Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. *Arch Intern Med* 162:1833–1840
9. Colwell CW Jr, Kwong LM, Turpie AG, Davidson BL (2006) Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 21:36–45
10. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM (2010) Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 27(12):999–1015
11. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group (2007) Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: randomized, double-blind, noninferiority trial. *Lancet* 370:949–956
12. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group (2007) Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. The RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 5:2178–2185
13. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W, RECORD1 Study Group (2008) Rivaroxaban versus

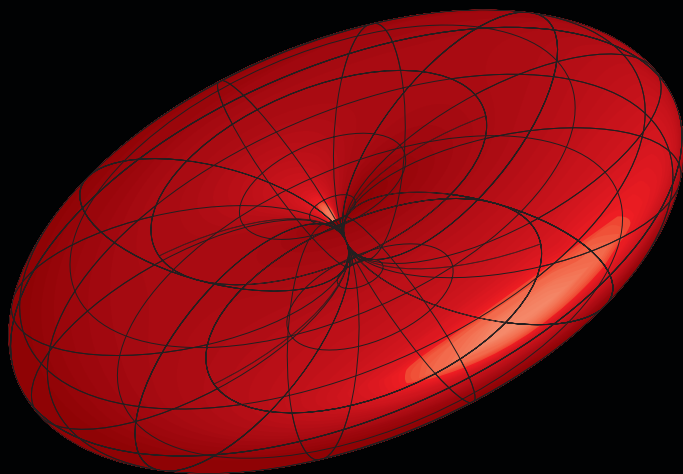
- enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 358:2765–2775
14. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S, RECORD2 Investigators (2008) Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 372:31–39
  15. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG, RECORD3 Investigators (2008) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 358:2776–2786
  16. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD, RECORD4 Investigators (2009) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 373:1673–1680
  17. Hooker LA, Lachiewicz PF, Kelley SS (1999) Efficacy of prophylaxis against thromboembolism with intermittent pneumatic compression after primary and revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 81:690–696
  18. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD (2001) Extended duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement: a metaanalysis of the randomised trials. *Lancet* 358:9–15
  19. Horlocker TT (2001) Low molecular weight heparin and neuraxial anesthesia. *Thromb Res* 101:141–154
  20. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, Brown DL, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Tryba M, Yuan CS (2010) Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American society of regional Anesthesia and pain medicine evidence-based guidelines (3rd edn). *Reg Anesth Pain Med* 35:64–101
  21. Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovella F, Van Aken HK, Rosencher N, EXPERT Study Investigators (2007) The safety and efficacy of extended prophylaxis with fondaparinux after major orthopaedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT study. *Anesth Analg* 105:1540–1547
  22. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ (2009) Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 361:594–604
  23. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, ADVANCE-2 investigators (2010) Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 375:807–815

### Appendix: web sites of interest

- [www.chestnet.org](http://www.chestnet.org): American College of Chest Physicians  
[www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk): National Institute for Health and Clinical Excellence  
[www.otodi.com](http://www.otodi.com): Ortopedici e Traumatologi Ospedalieri D'Italia  
[www.siaarti.it](http://www.siaarti.it): Società Italiana di Anestesia Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva  
[www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk): Scottish Intercollegiate Guidelines Network  
[www.siot.it](http://www.siot.it): Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia  
[www.siset.org](http://www.siset.org): Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi



CONSENSO INTERSOCIETARIO  
SULLA PROFILASSI ANTITROMBOTICA  
IN CHIRURGIA PROTESICA DELL'ANCA  
DEL GINOCCHIO E NELLE  
FRATTURE DEL COLLO DEL FEMORE



## CONSENSO INTERSOCIETARIO SULLA PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN CHIRURGIA PROTESICA DELL'ANCA E DEL GINOCCHIO E NELLE FRATTURE DEL COLLO FEMORALE

IN ORDINE ALFABETICO



**OTODI**  
ORTOPEDICI TRAUMATOLOGI  
OSPEDALIERI DI ITALIA



**SIAARTI**  
SOCIETÀ ITALIANA DI ANESTESIA  
ANALGESIA, RIANIMAZIONE  
E TERAPIA INTENSIVA



**SIOT**  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI ORTOPEDIA  
E TRAUMATOLOGIA



**Siset**  
SOCIETÀ ITALIANA  
PER LO STUDIO DELL'EMOSTASI  
E DELLA TROMBOSI

### INTRODUZIONE

Il Tromboembolismo Venoso (TEV) rappresenta un problema clinico e sociale di notevole impatto. Dati recenti dimostrano una incidenza di TEV di circa 900000 casi l'anno negli USA e di circa 770000 in Europa; l'embolia polmonare (EP) rappresenta inoltre la causa diretta di morte di circa il 10% dei decessi ospedalieri.

La profilassi del TEV con anticoagulanti è da tempo prassi consolidata nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio, come pure nel trattamento delle fratture del collo femorale: numerose meta-analisi evidenziano come, in pazienti sottoposti a tale tipo di trattamento preventivo, si assista ad una importante riduzione del TEV sintomatico senza un rilevante aumento di eventi emorragici maggiori. Queste considerazioni hanno indotto l'American College of Chest Physicians a diffondere raccomandazioni di grado 1A, universalmente riconosciute, circa la necessità di praticare la profilassi in tutti gli interventi di artroprotesi dell'anca, con estensione della stessa alle 5 settimane successive. Attualmente, peraltro, tale profilassi viene effettuata in tutti i casi di Chirurgia Ortopedica Maggiore (COM), inclusa l'artroprotesi di ginocchio e la chirurgia per frattura di femore ed in molti altri casi di frattura (traumi ad alta energia, polifratturato, politraumatizzato).

Da molti anni la Siset (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi) si dedica allo studio dell'argomento: quando all'interno del mondo ortopedico-traumatologico è emersa con forza la necessità di arrivare alla formulazione di raccomandazioni pratiche, **SIOT** (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia) e **OTODI** (Ortopedici Traumatologi Ospedalieri Di Italia) hanno identificato nella **Siset** e nella **SIAARTI** (Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva) gli interlocutori naturali.

Questo Consenso Intersocietario vuole essere una semplificazione del sistema di "grading" presente in letteratura e ha lo scopo di renderne più facile l'applicazione clinica. Per tale motivo non abbiamo ritenuto opportuno definire la forza delle raccomandazioni fornite dal momento che esistono già in letteratura linee guida internazionali e nazionali dedicate. Il documento, frutto di una collaborazione iniziata nel 2008, rappresenta anche l'ampliamento ed approfondimento di un lavoro iniziale svolto in ambito SIOT e presentato al Congresso Nazionale SIOT del novembre 2009. Esso è destinato alla comunità scientifica italiana ed alle istituzioni, al fine di arrivare quanto prima alla sua diffusione per una "good clinical practice".

## ABBREVIAZIONI

<b>TEV</b>	Tromboembolismo Venoso	<b>ASA</b>	Acido Acetil Salicilico (Aspirina)
<b>TVP</b>	Trombosi Venosa Profonda	<b>ENF</b>	Eparina Non Frazionata
<b>EP</b>	Embolia Polmonare	<b>TAO</b>	Terapia Anticoagulante Orale (dicumarolici, antagonisti della vitamina K)
<b>PA</b>	Protesi d'Anca (Totale, Parziale, Revisione)	<b>CEG</b>	Calze Elastiche a compressione Graduata
<b>PG</b>	Protesi di Ginocchio (Tricompartimentale, Monocompartimentale, Femoro- Rotulea, Revisione)	<b>CPI</b>	Compressione Pneumatica Intermittente
<b>FCF</b>	Frattura del Collo del Femore	<b>PVP</b>	Pompa Venosa al Piede
<b>OST</b>	Osteosintesi	<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>EBPM</b>	Eparine a Basso Peso Molecolare	<b>IRC</b>	Insufficienza Renale Cronica
<b>FON</b>	Fondaparinux	<b>AG</b>	Anestesia Generale
<b>NAO</b>	Nuovi Anticoagulanti Orali	<b>ALR</b>	Anestesia Loco regionale
<b>TAP</b>	Terapia Antiaggregante Piastrinica		

## SCOPI E PARTECIPANTI AL CONSENSO

I partecipanti al gruppo di lavoro, in ordine alfabetico per società, sono stati:

**Francesco Biggi** per OTODI

**Giorgio Della Rocca e Paolo Grossi** per SIAARTI

**Filippo Randelli** per SIOT, ideatore del primo documento SIOT del 2009

**Davide Imberti, Raffaele Landolfi, Gualtiero Palareti e Domenico Prisco** per Siset

**Claudio Cimminiello** ha collaborato con Filippo Randelli, Davide Imberti e Paolo Grossi alla stesura del primo documento SIOT del 2009

### SONO STATI IDENTIFICATI 4 OBIETTIVI:

1. Dare al paziente il massimo possibile di sicurezza riguardo all'evenienza tromboembolica quale possibile sequela in caso di protesizzazione dell'anca e del ginocchio ed intervento per frattura del collo del femore nell'adulto.
2. Ridurre al minimo le possibili complicanze legate alla profilassi antitrombotica a seguito di protesizzazione dell'anca e del ginocchio e per frattura del collo del femore.
3. Fornire a tutti gli Specialisti coinvolti chiare indicazioni sui tipi di profilassi antitrombotica da attuare nel rispetto sia della letteratura nazionale ed internazionale che delle normative vigenti nel nostro paese.
4. Offrire suggerimenti utili alla pratica clinica quotidiana per tutte quelle situazioni in cui non esistano chiare evidenze.

## METODOLOGIA

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi:

- **PAZIENTI AD ALTO RISCHIO DI TEV**
- **PAZIENTI AD ALTO RISCHIO DI SANGUINAMENTO**
- **PAZIENTI PARTICOLARI E PAZIENTI "FRAGILI" RICHIEDENTI TRATTAMENTI INDIVIDUALIZZATI**

### ALTO RISCHIO DI TEV

Tutti i pazienti sottoposti a PA, PG e chirurgia per FCF sono ad alto rischio di TEV e devono essere sottoposti a profilassi antitrombotica.

Uno screening ematologico-strumentale approfondito, alla ricerca di fattori di rischio tromboembolico aggiuntivi non è ritenuto necessario, in quanto conoscerli non cambierebbe le strategie di profilassi.

**Fanno eccezione i pazienti con pregressa TVP degli arti e/o embolia polmonare, in cui, un approccio preventivo/curativo individualizzato è spesso necessario.**

## ALTO RISCHIO DI SANGUINAMENTO

I pazienti a rischio di sanguinamento vengono descritti nella tabella seguente:

RISCHIO SICURAMENTE ELEVATO	PAZIENTI DA VALUTARE ACCURATAMENTE
PT prolungato (INR > 1,5)	APTT prolungato (esclusa sindrome da anticorpi antifosfolipidi)
Piastrinopenia < 50.000	
Diatesi emorragica nota	IRC severa (Clear. Creat. < 30 ml/min.)
Epatopatie croniche con pregressi episodi emorragici	Anamnesi familiare o patologica remota di sanguinamenti o emorragie maggiori
Politrauma (ISS ≥ 15)	Uso concomitante di farmaci attivi sull'emostasi (es. antiaggreganti, antinfiammatori)

## PAZIENTI FRAGILI

I pazienti fragili, che meritano un trattamento individualizzato, sono quelli caratterizzati da:

Peso inferiore a 50 kg  
Età superiore a 75 anni  
IRC moderata (Clear. Creat. 30-50 ml/min)

La formulazione di una scheda individuale e condivisa per la valutazione del rischio trombotico ed emorragico e la attribuzione di un adeguata trombo profilassi dovrebbe essere attuata in tutti gli ospedali. È auspicabile inoltre che tale documento venga incentivato da parte delle componenti amministrative coinvolte (Direzione Sanitaria, ASL, Regione...).

## TIPICI PROFILASSI

FARMACOLOGICA	»	EBPM, FON, NAO, TAO, ENF
MECCANICA	»	Attiva (CPI, PVP)
	»	Passiva (CEG)
COMBINATA	»	Farmacologica + Meccanica

## PROFILASSI FARMACOLOGICA

- La profilassi farmacologica si basa sulle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM), sul Fondaparinux (FON) e sui Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO).
- L'aspirina non deve essere utilizzata come profilassi anti-TEV, come del resto evidenziato dalla scheda tecnica e dalle linee guida.
- L'Eparina Non Frazionata (ENF) non deve essere utilizzata in quanto possiede una efficacia inferiore alle EBPM, ha una emivita breve ed induce trombocitopenia con maggiore frequenza.
- I dicumarolici (TAO) non dovrebbero essere utilizzati in quanto difficili da gestire e da mantenere in un range di anticoagulazione terapeutico (INR compreso tra 2 e 3).

Esistono possibili eccezioni da valutare caso per caso con il consulente cardiologo o di emostasi e trombotosi.

## EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM)

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	DOSAGGIO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Enoxaparina	Clexane®	4000 U 12 ore prima* dell'intervento, quindi 4000 U/die
Nadroparina	Fraxiparina® Seleparina®	38 U/kg 12 ore prima* dell'intervento e 12 ore dopo, 38 U/kg ogni 24 ore nei tre giorni successivi l'intervento, incrementando quindi la dose a 57 U/kg/die
Dalteparina	Fragmin®	5000 U 8-12 ore prima* dell'intervento, quindi 5000 U/die oppure 2500 U 6-8 ore dopo l'intervento, quindi 5000 U/die
Bemiparina	Ivor®	3500 U 2 ore prima** oppure 6 ore dopo l'intervento, quindi 3500 U/die
Parnaparina	Fluxum®	0.4 ml (4250 UI anti-Xa) 12 ore prima* dell'intervento, quindi 0.4 ml (4250 UI anti-Xa)/die
Reviparina	Clivarina®	0.4 ml (4200 UI anti-Xa) 12 ore prima* dell'intervento, quindi 0.4 ml (4200 UI anti-Xa)/die

\* Nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio non esistono in letteratura differenze tra l'inizio pre-operatorio e post-operatorio delle EBPM. La scheda tecnica delle EBPM, in Italia, prevede però l'inizio della profilassi 12 ore prima dell'intervento chirurgico (ad eccezione di Dalteparina e Bemiparina\*\* ma di quest'ultima, pur essendo previsto da scheda tecnica, si sconsiglia l'inizio immediatamente pre-operatorio).

## FONDAPARINUX (FON)

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	DOSAGGIO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Fondaparinux*	ARIXTRA®	2,5 mg almeno 6 ore dopo l'intervento, quindi 2,5 mg/die** Se CrCl 20-50 ml/min 1,5 mg***

\* Il fondaparinux ha dimostrato di essere efficace e sicuro nella prevenzione del TEV in PA, PG e FCF. In particolare fondaparinux ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alle EBPM (dovuta unicamente alla riduzione delle TVP asintomatiche dimostrate alla flebografia) con un lieve, ma statisticamente significativo, incremento del sanguinamento e della necessità di trasfusioni (senza un aumento di emorragie fatali, in organi critici o che abbiano richiesto reinterventi).

\*\* in accordo all'ultima edizione delle linee guida ACCP l'inizio può essere posticipato sino a 24 ore dalla fine dell'intervento anche se questo non è ancora previsto dalla scheda tecnica.

\*\*\* secondo le recenti linee guida dell'European Society of Anesthesiology controindicato se CrCl < 30 mL/min.

## NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI\* (NAO)

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	DOSAGGIO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Dabigatran** (anti-fattore IIa)	Pradaxa®	110 mg 1-4 ore dopo l'intervento, quindi 220 mg/die Se età >75 anni oppure clearance creatinina 30-50 ml/min oppure assunzione di amiodarone 75 mg 1-4 ore dopo l'intervento, quindi 150 mg/die
Rivaroxaban*** (anti-fattore Xa)	Xarelto®	10 mg 6-10 ore dopo l'intervento, quindi 10 mg/die

\* I Nuovi Anticoagulanti Orali hanno dimostrato di essere efficaci e sicuri nella prevenzione del TEV in PA e PG. Peraltro non esistono confronti diretti fra i due farmaci che consentano di stabilire con certezza una loro diversa efficacia e sicurezza. Non esistono evidenze in letteratura relative all'impiego dei NAO in pazienti sottoposti a intervento per FCF e nella profilassi prolungata dopo PG; inoltre l'esperienza nei pazienti fragili è limitata. Anche se questi farmaci non sono da monitorizzare con test di laboratorio essi sono in grado di allungare PT e APTT.

\*\* Il Dabigatran è risultato essere non inferiore alle EBPM sia in termini di efficacia che di sicurezza. Per il dabigatran non sono disponibili in letteratura dati relativi a pazienti sottoposti ad anestesia loco-regionale.

\*\*\* Il Rivaroxaban ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alle EBPM, con una sicurezza sovrapponibile. Un'analisi successiva alla pubblicazione degli studi di registrazione del Rivaroxaban ne ha evidenziato la sicurezza in pazienti sottoposti ad anestesia neurassiale

## PROFILASSI MECCANICA

La profilassi meccanica è basata sull'uso di Calze Elastiche a compressione Graduata e a Compressione Pneumatica Intermittente. Le CEG (coscia-piede ovvero ginocchio-piede) aumentano l'efficacia della profilassi farmacologica, devono essere utilizzate fino al recupero di una buona mobilità con deambulazione autonoma (meglio se portate bilateralmente), devono essere applicate correttamente dal personale infermieristico e dai pazienti evitando "l'effetto laccio" e non vanno utilizzate in presenza di patologia periferica arteriosa o neuropatia diabetica. La CPI (surale o plantare) ha un' elevata efficacia, incrementa l'azione dei farmaci anticoagulanti, comporta una bassa compliance da parte degli infermieri e dei pazienti relativamente alla sua gestione.

## QUANDO INIZIARE LA PROFILASSI

### Pazienti con FCF

La scelta della profilassi da utilizzare e il suo inizio dipendono strettamente dalla cronologia seguita:

- Se l'intervento viene effettuato in urgenza (entro 24 ore) è possibile utilizzare EBPM (12 ore prima oppure 12 ore dopo) o FON (dopo almeno 6 ore dalla fine dell'intervento e comunque entro 24 ore).
- Se l'intervento viene posticipato l'EBPM deve essere iniziata precocemente. In questo caso non esistono dati sulla possibilità di iniziare il FON dopo 6-8 ore dalla fine dell'intervento eseguendo così uno shift fra i due farmaci anticoagulanti. Una raccomandazione in questo senso non può essere al momento fatta.
- Non devono essere utilizzati i NAO, dal momento che non esistono ancora lavori pubblicati dedicati nelle FCF.

### Pazienti candidati a PA e PG

Nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio non esistono in letteratura differenze tra l'inizio pre-operatorio e post-operatorio delle EBPM. La scelta quindi deve tener conto sia delle evidenze della letteratura che di quanto previsto dalla scheda tecnica delle EBPM, che attualmente in Italia prevede l'inizio della profilassi 12 ore prima dell'intervento chirurgico ad eccezione della Dalteparina e della Bemiparina (vedi tabella EBPM). Nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio sia il FON che i NAO vanno iniziati sempre nel postoperatorio (vedi tabella).

## PER QUANTO TEMPO PROSEGUIRE LA PROFILASSI FARMACOLOGICA

Per quanto riguarda la durata della profilassi, se si usano le EBPM viene raccomandato un minimo di 10 giorni per tutti i pazienti, con una raccomandazione forte per il prolungamento della profilassi fino a 35 giorni dopo interventi di PA e FCF e con un suggerimento, caratterizzato da un minor grado di evidenza, per lo stesso

prolungamento nei pazienti sottoposti a chirurgia protesica di ginocchio. È peraltro prassi comune in Italia prolungare a 35 giorni la profilassi anche dopo protesi di ginocchio. Un simile atteggiamento è indicato anche per la terapia con FON.

Per quanto riguarda i NAO le indicazioni sulla durata derivano dagli studi registrativi e sono riprese dalle schede tecniche di Dabigatran e Rivaroxaban:

- per Dabigatran la durata è di 4-5 settimane per la protesi d'anca e di 10 giorni per la protesi di ginocchio;
- per Rivaroxaban la durata è di 5 settimane per la protesi d'anca e di 2 settimane per la protesi di ginocchio.

La sicurezza di trattamenti di 5 settimane con i NAO è dimostrata negli studi sulla protesi d'anca e questo induce a ritenere affidabile e praticabile tale profilassi anche dopo interventi al ginocchio.

Va infine ricordato che un ulteriore prolungamento della profilassi (oltre ai tempi raccomandati) va riservato ai pazienti nei quali, per varie motivazioni (allettamento prolungato, fattori di rischio aggiuntivi), il rischio di sviluppare una complicanza TEV si protrae per un periodo superiore all'usuale.

### TECNICA DI ANESTESIA ED INIZIO DELLA PROFILASSI

Nessun particolare problema viene evidenziato in rapporto alla Anestesia Generale (AG). Per ciò che concerne, invece, le Anestesi Loco Regionali (ALR), è fondamentale il rispetto del timing in caso di peridurale e subaracnoidea, mentre non si evidenziano problemi in caso di blocchi perineurali. È ormai diffusamente accettato che le ALR riducono il rischio di TEV e che il timing (profilassi/procedura di attuazione della ALR e dell'eventuale rimozione del catetere) è estremamente importante per la prevenzione di complicanze. Infatti tutti i farmaci anticoagulanti utilizzabili nella prevenzione del TEV in PA, PG e FCF hanno un intrinseco rischio riferibile all'ematoma peridurale. In particolare, all'atto della rimozione del catetere peridurale, andranno valutate l'efficacia del farmaco, la sua emivita ed il T<sub>max</sub>: come regola generale, si raccomanda di aspettare circa 2 emivite prima della rimozione, con ripresa della profilassi farmacologica 8 ore (tempo di formazione del coagulo) meno il T<sub>max</sub>.

### VOLENDO ESEMPLIFICARE:

#### EBPM E ALR

T<sub>1/2</sub>: 4 ore

T<sub>max</sub>: 4 ore

Ultima somministrazione prima della rimozione del catetere: 12 ore prima.

Prima somministrazione post rimozione del catetere: almeno 6-8 ore dopo.

Se EBPM somministrate 2 volte al dì, sia per profilassi che per terapia, devono passare 24 ore dopo l'estrazione del catetere prima di procedere alla dose successiva.

Se puntura traumatica valutare la possibilità di iniziare profilassi dopo 24h.

#### FON E ALR

T<sub>1/2</sub>: 17 ore

T<sub>max</sub>: 1 ora

Se FON somministrato a dose terapeutica non si devono effettuare blocchi centrali.

Ultima somministrazione prima della rimozione del catetere: 36 ore prima.

Prima somministrazione post rimozione del catetere: 12 ore dopo.

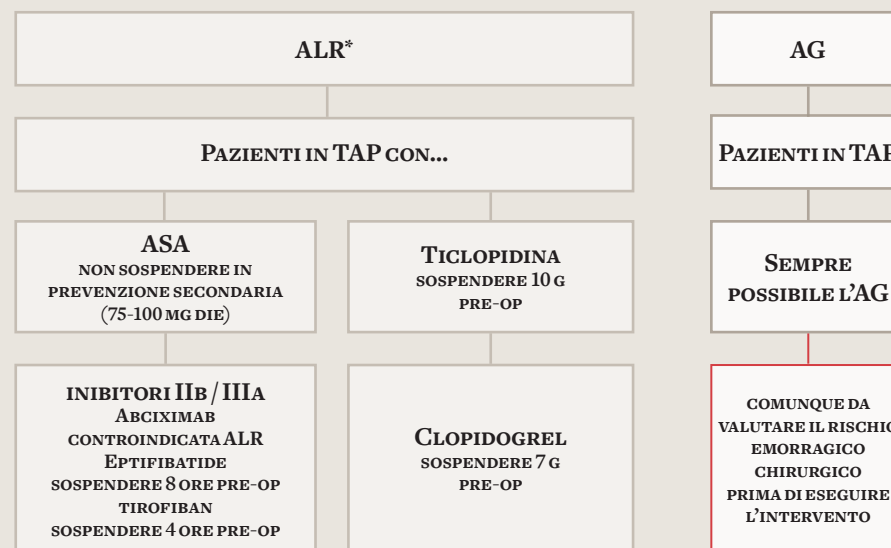
Se puntura traumatica valutare la possibilità di iniziare profilassi dopo 24h.

#### NAO ED ALR

Per quanto concerne, invece, il rapporto tra NAO ed ALR, non esistono dati pubblicati (studi clinici randomizzati) in letteratura sul timing ed il modo di utilizzo, per cui si rimanda a quanto ad oggi riportato nella scheda tecnica dei prodotti:

- Dabigatran – Non è raccomandato in pazienti che debbano essere sottoposti ad anestesia che preveda l'utilizzo di cateteri permanenti epidurali post-operatori in quanto non sono disponibili dati in letteratura;
- Rivaroxaban – Ultima somministrazione 18 ore prima della rimozione, ripresa della somministrazione 6 ore dopo. Le recenti linee guida dell'European Society of Anesthesiology suggeriscono un tempo più lungo fra l'ultima somministrazione di rivaroxaban e ALR (22-26 ore).

### RAPPORTO ANESTESIA / PAZIENTI IN TERAPIA ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA (TAP)



\*L'antiaggregazione, se non emorragia in atto, va ripresa il giorno dopo l'intervento e in caso di catetere peridurale dopo la rimozione del catetere.

## GESTIONE DEI PAZIENTI IN TAO

Obiettivo principale è portare il paziente all'intervento chirurgico con una emostasi sufficiente esponendolo per il più breve tempo possibile al rischio tromboembolico.

### Pazienti con FCF

È opportuno dilazionare l'intervento misurando l'INR:

Se INR >2 somministrare vit. K 10 mg. in 100 ml. di fisiologica o glucosata e.v. e misurare l'INR ogni 6/8 ore fino ad ottenere un valore <2.

Se INR <2 iniziare con EBPM a dose e timing profilattico (4000-5000 UI/die), programmare l'intervento prima possibile, quindi richiedere consulenza cardiologica e/o di un esperto di emostasi e trombosi per pianificare la ripresa della TAO dopo l'intervento.

### Pazienti candidati a PA e PG

Ogni ospedale dovrebbe avere un protocollo scritto e condiviso relativo alla gestione dei pazienti in TAO da sottoporre ad intervento di chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori; quindi richiedere consulenza cardiologica e/o di un esperto di emostasi e trombosi per preparare un piano personalizzato finalizzato alla sospensione e ripresa della TAO; è importante che il timing previsto per l'intervento venga rispettato e la procedura non sia rimandata.

## GESTIONE DEI PAZIENTI IN TAP

L'aspirina, se assunta in prevenzione primaria va sospesa 7 giorni prima degli interventi in elezione, mentre va sospesa al ricovero per interventi per FCF. Se l'aspirina è assunta in prevenzione secondaria (in paziente con pregresso episodio cardiovascolare) va continuata ad un dosaggio di 75-100 mg/die.

### Pazienti con FCF

In caso di FCF, se il paziente assume TAP è comunque meglio eseguire l'intervento appena possibile.

Se il paziente assume clopidogrel o ticlopidina (ovvero doppia antiaggregazione), richiedere consulenza cardiologica e/o di un esperto di emostasi e trombosi.

### Pazienti candidati a PA e PG

Se il paziente assume clopidogrel o ticlopidina, sospendere rispettivamente 7 e 10 giorni prima dell'intervento mentre per i pazienti in doppia aggregazione (aspirina e clopidogrel) rinviare l'intervento se è prevista nei mesi successivi la sospensione del clopidogrel; se non è prevista, richiedere consulenza cardiologica e/o di un esperto di emostasi e trombosi.

*In tutti i casi, come regola generale, riprendere la TAP prima possibile e comunque una volta controllata l'emostasi.*

## PAZIENTI AD ALTO RISCHIO DI SANGUINAMENTO

Nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento la controindicazione assoluta alla profilassi farmacologica è rappresentata dalla presenza di un'emorragia maggiore in atto. In tal caso è indicata una profilassi meccanica.

La controindicazione relativa è quella applicabile a tutte le altre condizioni ad alto rischio di sanguinamento già riportate in questo documento. In questi casi è raccomandabile procedere a correzione farmacologica o trasfusionale del difetto emostatico ove indicato e possibile, considerando la profilassi meccanica e/o farmacologica con eventuali accortezze (riduzione del dosaggio, inizio post-operatorio).

## PAZIENTI PARTICOLARI E PAZIENTI FRAGILI

Non è negli scopi di questo Consenso dare direttive precise sulla gestione di questi pazienti se non quella di valutarli con particolare attenzione prevedendo la consulenza di un esperto di emostasi e trombosi

La gestione dei farmaci anticoagulanti nei pazienti obesi (BMI>30) non sembra al momento dover essere diversa da quella degli altri pazienti.

Per i pazienti con insufficienza renale si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci utilizzati e ad un attento monitoraggio clinico

## CONSIDERAZIONI GENERALI

- La mobilitazione post-operatoria deve essere iniziata il prima possibile.
- Nei pazienti allettati è comunque necessario effettuare esercizi di mobilitazione degli arti inferiori.
- Medici di Base e Pazienti dovrebbero possedere quelle informazioni necessarie a riconoscere segni e sintomi della TVP e della EP, gestire correttamente la profilassi domiciliare, conoscere i rischi legati alla non effettuazione.
- Case Farmaceutiche ed Autorità regolatorie (AIFA etc.) dovrebbero provvedere all'aggiornamento delle schede tecniche che devono essere coerenti con le evidenze scientifiche esistenti in letteratura.

## CONCLUSIONI

Questo documento rappresenta un consenso di esperti italiani basato sulle conoscenze scientifiche e sulle schede tecniche disponibili all'estate 2010 e sarà diffuso dalle 4 società in diversi modi (giornali societari, siti internet societari, simposi a Congressi nazionali etc).

È prevista una sua revisione periodica, che si renderà ancor più necessaria per il futuro impiego di nuovi farmaci anticoagulanti in corso di sviluppo clinico.

Alcuni di questi (edoxaban, betrixaban e altri) sono ancora in una fase più preliminare di sperimentazione. Di altri (apixaban) sono già disponibili studi che dimostrano efficacia e sicurezza nella profilassi del TEV nella chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio. È verosimile quindi che in un prossimo futuro aumenterà la disponibilità di farmaci per tale profilassi.

## BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Agnelli G, Cimminiello C. Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in ortopedia e traumatologia. Pacini editore, Pisa, 2001.
- Colwell CW Jr, Kwong LM, Turpie AG et al. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 2006; 21:36-45.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement: a metaanalysis of the randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 9-15
- Eriksson B I. et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1298-304.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765-75.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: randomized, double-blind, noninferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. The RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2008; 133(Suppl):381S-453S.
- Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:[epub].
- Gruppo di lavoro per le linee guida sul tromboembolismo venoso della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (coordinatore Prisco D). Linee guida per la diagnosi, la profilassi e la terapia del tromboembolismo venoso. *Haematologica* 2003; 88 (suppl n.18): 1-61.
- Hill J, Treasure T; National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010; 340:c95.
- Hooker LA, Lachiewicz PF, Kelley SS. Efficacy of prophylaxis against thromboembolism with intermittent pneumatic compression after primary and revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 690-6.
- Horlocker TT. Low molecular weight heparin and neuraxial anesthesia. *Thromb Res* 2001; 101: 141-154.
- Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35:64-101.
- Kakkar A. K., Brenner B., Dahl O.E. et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31-9.
- Lassen MR, Agno W, Borris RC, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2776-86.
- Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med*. 2002; 347:726-730.
- Lassen MR, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359: 1715-20.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010; 375:807-15.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D and Portman RJ, Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; 361: 594-604.
- Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol* 2006; 25:1001-161.
- Prisco D, Violi F. 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. *Haematologica* 2002; 87 (suppl n.4): 11-13.
- Raskob GE, and Hirsh J. Controversies in Timing of the First Dose of Anticoagulant Prophylaxis Against Venous Thromboembolism After Major Orthopedic Surgery. *Chest* 2003; 124: 379S-385S.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prophylaxis of venous thromboembolism. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk).
- Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 338S-400S.
- SISET. Linee guida per diagnosi, profilassi e terapia del tromboembolismo venoso. *Haematologica* suppl 18, 2003. [www.siset.org](http://www.siset.org).
- Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovella F, et al. The safety and efficacy of extended prophylaxis with fondaparinux after major orthopaedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT study. *Anesth Analg*. 2007; 105:1540-7.
- Strebel N et al. Preoperative or Postoperative Start of Prophylaxis for Venous Thromboembolism With Low-Molecular-Weight Heparin in Elective Hip Surgery? *Arch Intern Med*. 2002; 162:1451-1456.
- Turpie AGG, et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 359: 1721-26.
- Turpie AGG et al. Fondaparinux versus Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. *Arch Intern Med* 2002; 162:1833-1840.
- Turpie AGG et al. New Pentasaccharides for the Prophylaxis of Venous Thromboembolism: Clinical Studies. *Chest* 2003; 124: 371S-378S.
- Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*, 2009; 373: 1673-80.

---

## SITI INTERNET DI INTERESSE

- [www.chestnet.org](http://www.chestnet.org) – American College of Chest Physician
- [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) – National Institute for Health and Clinical Excellence
- [www.otodi.com](http://www.otodi.com) – Ortopedici e Traumatologi Ospedalieri D'Italia
- [www.siaarti.it](http://www.siaarti.it) – Società Italiana Anestesia Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva
- [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk) – Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- [www.siot.it](http://www.siot.it) – Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia
- [www.siset.org](http://www.siset.org) – Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi



