Profilassi antibiotica in chirurgia artroscopica

La questione della profilassi antibiotica in chirurgia artroscopica è controversa; le evidenze riportate in letteratura sono in aperto contrasto con la condotta corrente sul territorio nazionale. Le linee guida esistenti in materia definiscono e ribadiscono il concetto di classe di rischio infettivo in chirurgia (Tab. 3) e consigliano le scelte auspicabili per la profilassi. I dati elaborati dai 395 centri artroscopici italiani dimostrano una realtà diversa.

Tabella 3 - Classificazione degli interventi

Classe I - Chirurgia pulita
Nessun riscontro di processi infettivi, non vengono aperte le vie digerenti, respiratorie, urinarie, genitali, non errori in tecnica asettica; ferita suturata, drenaggi a sistema chiuso.

Classe II – Chirurgia pulita/contaminata
Nessun riscontro di processi infettivi, apertura delle vie digerenti o respiratorie o urinarie o genitali in condizioni controllate e ottimali SENZA contaminazione significativa; non errori in tecnica asettica; ferita suturata, drenaggi a sistema chiuso.

Classe III – Chirurgia contaminata
Riscontro di infiammazione acuta non purulenta; apertura di vie digerenti o respiratorie o urinarie o genitali CON contaminazione significativa; violazione delle regole asettiche; ferite traumatiche recenti (< 4 ore).

Classe IV – Chirurgia sporca
Riscontro di infiammazione clinicamente in atto; viscere perforato, ferite traumatiche non recenti (>4 ore), con presenza di tessuti devitalizzati.

Classificazione del rischio infettivo in chirurgia

L' idoneo impiego degli antibiotici è una parte fondamentale nella cura del paziente. È necessario un corretto uso per ridurre i costi di gestione e prevenire lo sviluppo di resistenze e di effetti tossici legati al farmaco. Risulta importante valutare quando utilizzare l'antibiotico, ma soprattutto evitarne una somministrazione "incontrollata". La scelta del farmaco si basa sul tipo di intervento da eseguire e sul tipo di batterio da combattere, a fronte di una conoscenza mirata dei patogeni più frequenti nei vari nosocomi. Si deve utilizzare una terapia antibiotica ragionata (44-48).
In campo chirurgico si esegue solitamente una profilassi antibiotica basata sulla classificazione degli interventi in 4 classi (Tab. 3).
La chirurgia artroscopica è definita in letteratura come chirurgia pulita.
Le Linee Guida PNLG, NAS, SIGN indicano come sconsigliata la antibioticoprofilassi per procedure ortopediche senza impianto di "protesi" e pertanto ciò è applicabile alla chirurgia artroscopica (49-52).
Con il termine "protesi", in questo caso, intendiamo tutti quei mezzi di fissazione, quali ancorette, viti ad in-

Figura 19 - Frequenza delle complicanze

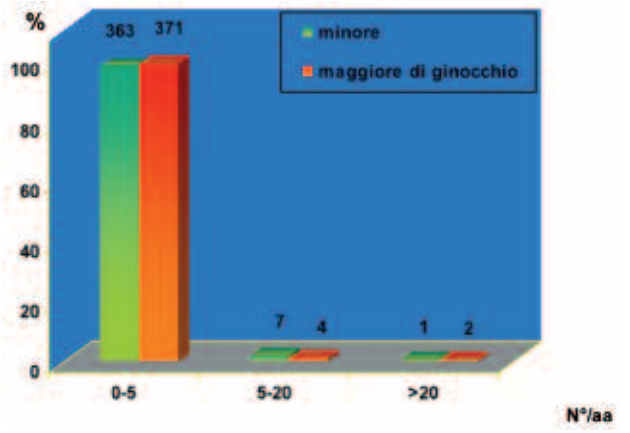


Figura 20 - Esecuzione della profilassi antibiotica

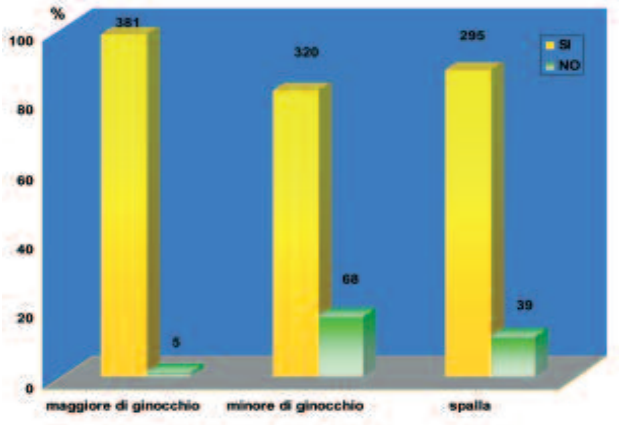
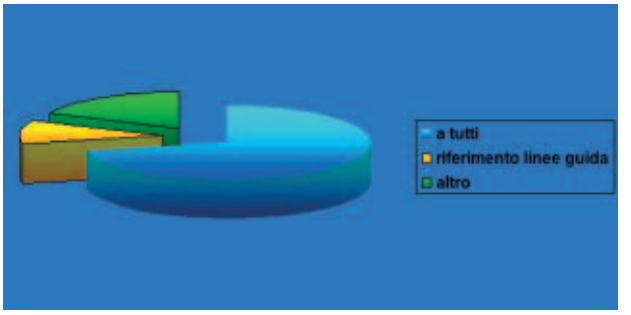


Figura 21 - Criteri di somministrazione della profilassi antibiotica



terferenza, cambre, ma anche innesti omologhi, che vengono utilizzati negli interventi artroscopici, soprattutto a livello di ginocchio e di spalla.
Il livello di prova d'efficacia è basato sull'opinione di esperti ed è quantificato con il valore di IV (prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi).
Il grado di raccomandazione è rappresentato dalla D: procedura non raccomandata.
Esistono anche in questo caso esclusioni basate sulla presenza di requisiti individuali e cause di natura tecnica. Tali aspetti rendono talvolta consigliabile l'attuazione di profilassi antibiotica anche per procedure di chirurgia pulita. Nei casi di reintervento la somministrazione di antibiotico è procedura consigliata; vi è indicazione possibile nei pazienti che presentano fattori di rischio quali l'immunodepressione, mentre l'indicazione è certa per i pazienti con score ASA superiore alla classe II o per durata dell'atto operatorio maggiore di due ore.

Profilassi antibiotica in chirurgia artroscopica in Italia: analisi dei dati di 395 centri nazionali

L'indagine SIA su 395 centri artroscopici italiani svela la contraddizione del comportamento corrente rispetto ai suggerimenti delle LG esistenti in campo di profilassi antibiotica.

Figura 22 - Parametri per la valutazione dell'idoneità alla profilassi antibiotica

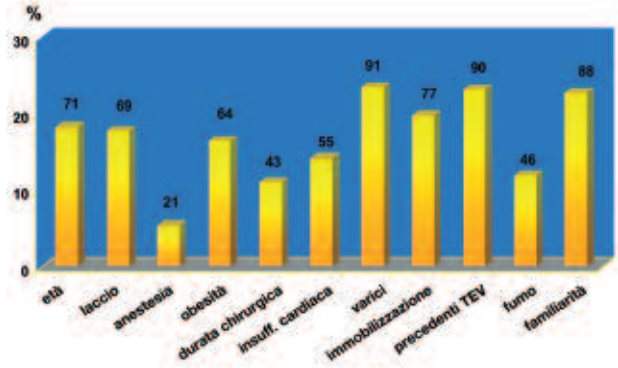
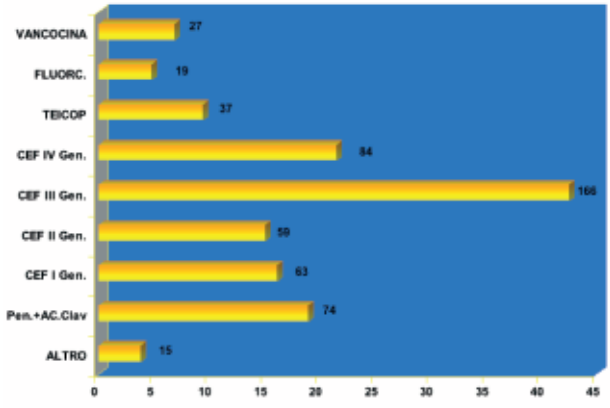


Figura 23 - Farmaci utilizzati per la profilassi antibiotica



Complicanze infettive

Il numero delle complicanze infettive in chirurgia artroscopica di ginocchio è risultato molto basso. Per la chirurgia maggiore il 98,4% e per la minore il 97,8% dei centri riferisce di registrare da zero a cinque complicanze infettive l'anno (p=0,001) (Fig. 19), con un comportamento omogeneo su tutto il territorio nazionale.

Antibioticoprofilassi

La quasi totalità dei centri (98,2%) esegue profilassi antibiotica senza seguire le indicazioni delle linee guida. In caso di artroscopia maggiore l'antibiotico è somministrato nel 98,7% dei centri, in chirurgia minore nell'82,5%, e in chirurgia di spalla e piccole articolazioni nell'88,3% (Fig. 20).

Si evidenzia una differenza statisticamente significativa nella chirurgia minore di ginocchio e nella chirurgia di spalla (p=0,001) sul territorio nazionale, in quanto al Nord la profilassi antibiotica è effettuata in un numero minori di centri. I centri che non la adottano per la chirurgia minore di ginocchio al Nord sono il 26,9%, al Sud il 10,7% e al Centro il 9,5%, per quanto riguarda la chirurgia di spalla sono rispettivamente al Nord il 16,9%, al Sud il 13,9% e al Centro l'1%.

Criteri di inclusione per antibioticoprofilassi

Questo quesito riporta gli stessi problemi che si sono verificati all'analoga domanda in campo di profilassi ATE. In questo caso il 71,5% dei centri risponde in modo affermativo alla domanda "la somministriamo indistintamente a tutti", il 10,4% dei centri afferma di fare riferimento a linee guida generali ortopediche. Bisogna evidenziare che all'analisi completa mancano 10 centri (Fig. 21).
Per quanto riguarda i criteri di inclusione quelli che sono stati più considerati sono il tipo di intervento eseguito, la durata dell'intervento e l'età senza significatività statistica (Fig. 22).

Farmaci utilizzati

I farmaci maggiormente utilizzati risultano essere le cafalosporine di III e IV generazione (Fig. 23).
L'80% dei Centri esegue esclusivamente monosomministrazione endovenosa od intramuscolare nell'immediato pre-operatorio, mentre il 36% associa alla somministrazione pre-operatoria la terapia domiciliare per os nel post-operatorio.

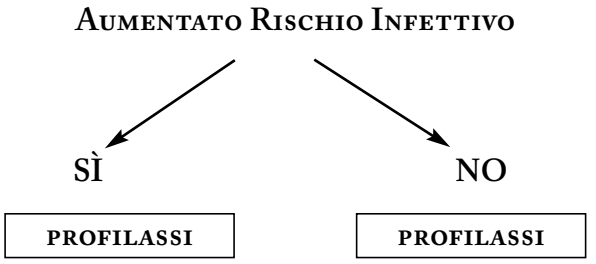
Linee guida per la profilassi antibiotica in chirurgia artroscopica

Problemi tecnici

In materia di prevenzione infettivologica l'omogeneità di comportamento ha importanza clinica ed epidemiologica. L'uso indiscriminato di antibiotici promuove

Tabella 4 - Fattori di rischio infettivo

Immunodepressione
Diabete
Reintervento
Precedente di infezione nel sito di intervento
Classe ASA >2
Durata > 2h
Altro
Uso di materiale per fissazione



l'insorgenza di resistenze e riduce le armi a disposizione per curare gli episodi settici.
Per contro, ogni procedura chirurgica è sempre gravata da possibili rischi di contaminazione; la sicurezza sull'asepsi dell'ambito operatorio e delle manovre di tutti i componenti dell'equipe medica ed infermieristica è sempre empirica, anche se migliora impostando regole comportamentali.
Si riportano nella seguente tabella i fattori di rischio infettivo riconosciuti e rilevanti in chirurgia (Tab. 4).

Scelta del farmaco

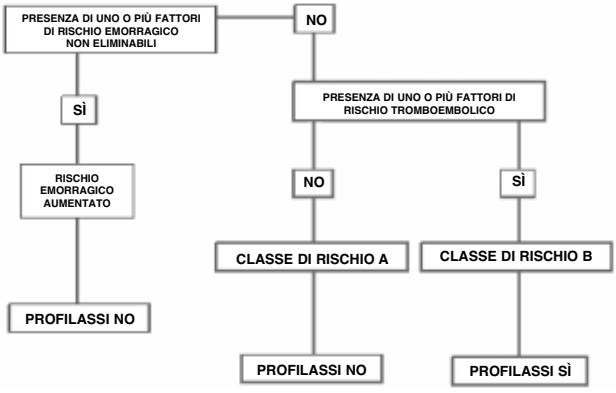
La scelta del farmaco rappresenta un'altra controversia; emerge diffusamente a livello nazionale la tendenza ad impiegare farmaci più selettivi e di nuova generazione rispetto alle precise indicazioni delle LG. Il ricorso a cefalosporine di III generazione ed aminoglicosidi è massiccio, mentre sarebbe corretto ed indicato l'uso di penicilline e beta lattamici o cefalosporine di I e II generazione. Tale errore concettuale è superabile solo se corretto omogeneamente con la scelta di antibiotici di classe inferiore, in quanto lo squilibrio di scelta mette a rischio di infezioni da batteri resistenti i pazienti trattati congruamente con antibiotici a largo spettro.
Pare opportuno consigliare la valutazione caso per caso del paziente e della situazione organizzativa ed ambientale, prima di applicare i protocolli.

Criteri di fruibilità clinica

È comodo seguire la struttura ad algoritmo anche per la valutazione del rischio infettivo e per la scelta di applicazione della profilassi.
Come proposto per la profilassi antitromboembolica, una piccola scheda può essere allegata in cartella clinica come guida nel corretto approccio al paziente a testimonianza della scelta ponderata e personalizzata del medico (Allegato C).

ALLEGATO A

A: PAZIENTI A RISCHIO TROMBOEMBOLICO "BASSO"
Chirurgia minore artroscopica in pazienti <40 anni in assenza di fattori di rischio tromboembolico addizionali
B: PAZIENTI A RISCHIO TROMBOEMBOLICO "NON BASSO"
Chirurgia maggiore artroscopica in pazienti di età<40 anni in assenza di altri fattori di rischio addizionali
Chirurgia minore e maggiore artroscopica in pazienti di ogni età con presenza di uno o più fattori di rischio addizionali
Chirurgia minore artroscopica in pazienti di età > 40 anni in assenza di fattori di rischio addizionali



FATTORI DI RISCHIO ADDIZIONALI SOGGETTIVI	SÍ	NO
Trombofilia congenita riconosciuta		
Ridotta tolleranza al glucosio		
Diabete mellito		
Dislipidemia		
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi		
Neoplasia		
Ipertensione arteriosa cardiopatia		
Obesità		
Terapia estrogenica sospesa da meno di un mese		
Età >40 anni		
Sepsi		
Fumo		
Varicosità arti inferiori		
RISCHIO EMORRAGICO AUMENTATO	**SÍ**	**NO**
Emorragie in anamnesi		
Coagulopatie congenite diagnosticate		
Piastrinopatie congenite ed acquisite diagnosticate		
Epatopatie gravi		
Assunzione di farmaci attivi sull'emostasi nei 4-7 giorni precedenti l'intervento**		
PTT oltre limiti superiori di norma		
Attività protrombinica <60%		
Piastrine < 100.000***		
** Eliminare tale fattore di rischio mediante sospensione del farmaco ***Attuare manovre di compensazione (trasfusione di PTL)		
FATTORI DI RISCHIO ADDIZIONALI OGGETTIVI	**SÍ**	**NO**
Anestesia generale		
Uso del laccio ischemizzante		
Durata intervento >1/2 ora		
Necessità di immobilizzazione o scarico post-operatori		
Chirurgia artroscopica maggiore		

ALLEGATO B

L'esecuzione di profilassi antitromboembolica perioperatoria è una procedura comunemente applicata per i pazienti sottoposti ad interventi chirurgici ortopedici, addominali, vascolari e ginecologici per le ripercussioni vascolari possibili sugli arti inferiori. Il rischio di sviluppare flebiti e trombosi a carico degli arti inferiori in seguito ad intervento artroscopico di anca, ginocchio e caviglia ha valori statisticamente bassi (<1% mediamente). Il rischio di fenomeni tromboembolici estesi al distretto polmonare e pertanto potenzialmente fatali rappresenta lo 0,01% dei casi. La somministrazione di farmaci antitromboembolici quali l'eparina a basso peso molecolare (o altri farmaci da specificare caso per caso) ha dimostrato di possedere valore protettivo verso lo sviluppo di tali problematiche con efficacia comprovata dalla letteratura scientifica anche su tipologie di intervento più impegnative (chirurgia protesica ortopedica). Sono altresì studiati e noti gli effetti collaterali associati a tali farmaci rappresentati dallo sviluppo di emartro, sanguinamento delle ferite chirurgiche, formazione di ematomi. L'indicazione profilattica per il paziente è stata determinata dall'analisi dei fattori di rischio a suo carico.

Sulla base dei dati anamnestici e clinici ottenuti,la profilassi antitromboembolica per il paziente X.Y. è:

CONSIGLIATA / NON CONSIGLIATA.

Il paziente…….. è stato informato dal Dr……. dei rischi e benefici legati alla somministrazione /non somministrazione della profilassi antitromboembolica.

IL PAZIENTE, in accordo con il Medico, ACCETTA la somministrazione della profilassi antitromboembolica.

Data……

Firma del paziente……

IL PAZIENTE RIFIUTA
la somministrazione della profilassi antitromboembolica per la seguente motivazione:…….
Il paziente dichiara di essere stato informato dal Medico riguardo alle complicanze della mancata esecuzione della profilassi proposta.

Data……

Firma del paziente……

ALLEGATO C

Fattori di rischio infettivo

Immunodepressione
Diabete
Reintervento
Precedente di infezione nel sito di intervento
Classe ASA >2
Durata > 2h
Altro
Uso di materiale per fissazione

Aumentato Rischio Infettivo

SÌ → **PROFILASSI**

NO → **PROFILASSI**

Appendice A

QUESTIONARIO

Nelle domande dove lo si ritenga opportuno possono essere segnate più risposte.
Lasciare in bianco le caselle riguardanti patologia non trattata.

1. Quanti interventi artroscopici vengono eseguiti mediamente in un anno presso la vostra unità operativa?
Chirurgia artroscopica minore di ginocchio (diagnostica, rimozione corpi liberi, meniscectomia, shaving condrale), artroscopia diagnostica di altre articolazioni:

❒ > 200
❒ 100-200
❒ 50-100
❒ <50

Chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio, artroscopia chirurgica di altre articolazioni:

❒ > 200
❒ 100-200
❒ 50-100
❒ <50

2. Eseguite abitualmente profilassi antitromboembolica nella:

	SÌ	NO
Chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio	❒	❒
Chirurgia artroscopica minore di ginocchio	❒	❒
Chirurgia artroscopica d'anca	❒	❒
Chirurgia artroscopica di caviglia	❒	❒
Chirurgia artroscopica dell'arto superiore	❒	❒

3. Numero di casi annui di complicanze tromboemboliche evidenti clinicamente (TVP, EP) riscontrati nella vostra casistica di chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio:

❒ > 20
❒ 5-20
❒ <5
❒ 0

4. Numero di casi annui di complicanze tromboemboliche evidenti clinicamente (TVP, EP) riscontrati nella vostra casistica di chirurgia artroscopica minore di ginocchio:

❒ > 20
❒ 5-20
❒ <5
❒ 0

5. Avete avuto esperienza di complicanze tromboemboliche polmonari sintomatiche?

❒ NO
❒ SÌ

Se sì, potete precisare il numero medio di casi/anno?

_____

6. Avete avuto esperienza di TVP dell'arto superiore?

❒ NO
❒ SÌ

Se sì, potete precisare il numero medio di casi/anno?

_____

7. Avete avuto esperienza di complicanze dovute a terapia profilattica antitromboembolica?

❒ NO
❒ SÌ, raramente
❒ SÌ

8. Se sì, quali:

Sanguinamento protratto dalla ferita _____
Emartro _____
Ematoma _____
Altro _____

	SÌ	NO
La somministriamo indistintamente a tutti	❒	❒
Non la somministriamo	❒	❒
Durata atto operatorio	❒	❒
Età	❒	❒
Uso del tourniquet	❒	❒
Riferimento a linee guida generali ortopediche	❒	❒
Tipo di anestesia	❒	❒
Obesità	❒	❒
Insufficienza cardiaca	❒	❒
Varicosità	❒	❒
Immobilizzazione post-operatoria	❒	❒
Precedenti tromboembolici	❒	❒
Fumo	❒	❒
Familiarità per TVP	❒	❒

9. Adottate criteri di inclusione dei pazienti nei vostri protocolli di esecuzione di profilassi antitromboembolica?

LMWH
Eparina calcica
Antiaggreganti piastrinici
Altro

10. Nella profilassi antitromboembolica in chirurgia artroscopica maggiore adottate preferenzialmente:

11. Nella profilassi antitromboembolica in chirurgia artroscopica minore adottate preferenzialmente:

LMWH
Eparina calcica
Antiaggreganti piastrinici
Altro

12. Segnalate la durata media post-operatoria della profilassi antitromboembolica da voi adottata in chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio:

❒ < 7 gg
❒ 7-10 gg
❒ > 10 gg

13. Segnalate la durata media post-operatoria della profilassi antitromboembolica da voi adottata in chirurgia artroscopica minore di ginocchio:

❒ < 7 gg
❒ 7-10 gg
❒ > 10 gg

14. Segnalate la durata media post-operatoria della profilassi antitromboembolica da voi adottata in chirurgia artroscopica di spalla (quando eseguita):

❒ < 7gg
❒ 7-10gg
❒ > 10gg

15. Nella chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio usate iniziare la terapia profilattica antitromboembolica:

12 ore prima dell'intervento	❒
Entro l'ora precedente l'intervento	❒
Nelle ore seguenti l'intervento in giornata operatoria	❒
Altro	❒

16. Numero di casi annui di complicanze infettive evidenti clinicamente e/o sierologicamente riscontrati nella vostra casistica di chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio:

❒ < 5
❒ 5-20
❒ > 20

17. Numero di casi annui di complicanze infettive evidenti clinicamente e/o sierologicamente riscontrati nella vostra casistica di chirurgia artroscopica minore di ginocchio:

❒ < 5
❒ 5-20
❒ > 20

18. Adottate una profilassi antibiotica peri o pre-operatoria nella chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio?
❒ NO
❒ SÌ

19. Adottate una profilassi antibiotica peri o pre-operatoria nella chirurgia artroscopica minore di ginocchio?
❒ NO
❒ SÌ

20. Adottate una profilassi antibiotica peri o pre-operatoria nella chirurgia artroscopica di spalla e piccole articolazioni?
❒ NO
❒ SÌ

21. Adottate criteri di inclusione dei pazienti nei vostri protocolli di esecuzione di profilassi antibiotica?

	SÌ	NO
La somministriamo indistintamente a tutti	❒	❒
Non la somministriamo	❒	❒
Durata atto operatorio	❒	❒
Età	❒	❒
Riferimento a linee guida generali ortopediche	❒	❒
Tipo di anestesia	❒	❒
Tipo di intervento	❒	❒
Immobilizzazione post-operatoria	❒	❒

22. Farmaci impiegati preferenzialmente:

Penicilline + a. clavulanico
Cefalosporine I generazione
Cefalosporine II generazione
Cefalosporine III generazione
Cefalosporine IV generazione
Teicoplanina
Fluorochinoloni
Vancocina
Altro

23. Modalità di somministrazione:

Monosomministrazione preoperatoria ev o im
Terapia postoperatoria domiciliare per *os*
Le due cose combinate
Altro

Bibliografia

1. AANA Complications in arthroscopy: the knee and other joint. Committee on complications of the Arthroscopy Association of North America. Arthroscopy.1986; 2(4): 253-8
2. De Lee J. Complications of arthroscopy and arthroscopic surgery. Results of a National survey. Arthroscopy 1985; 1: 214-20
3. Small NC. Complications in arthroscopic surgery performid by experienced arthroscopists. Arthroscopy 1988; 4(3): 215-21
4. Small NC. Complications in arthroscopic meniscal surgery. Clin Sports Med. 1990 Jul; 9(3): 609-17
5. Quaglia F, Giobellina V, Pesce C, Basso M, Viglino C. La malattia tromboembolica in chirurgia ortopedica artroscopica. Artroscopia 2002; 3 :78-91
6. Poulsen KA, Borris LC, Lassen MR. Thromboembolic complications after arthroscopy of the knee. Arthroscopy1993; 9(5): 570-3
7. Kieser KA. A review of the complications of the arthroscopic knee surgery. Arthroscopy 1992; 8(1): 78-83
8. Seligsohn U, Libetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 344 (16): 1222-31
9. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsmap H, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. Lancet 1994; 344: 1453-7
10. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C-, and protein-S deficiency taking oral contraceptive medication. Thromb Haemost 1994; 71: 548-52
11. Lowe G, Woodward M, Vessey M, Rumley A, Gough P, Daly E. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years: relationships to hormone replacement terapy. Thromb Haemost 2000; 85: 530-5
12. Emmerich J, Alhence-Gelas M, Aillaud MF et Al. Clinical features in 36 patients homozygous for the ARG? GLN factor V mutation. Throm Haemost 1997; 77: 620-3
13. Kieser KA. A review of the complications of the arthroscopic knee surgery. Arthroscopy 1992; 8(1): 78-83. Review
14. Fahmy NR, Patel DG: Haemostatic changes and postoperative deep-vein thrombosis associated with use of a pneumatic tourniquet. J Bone Joint Sur Am 1981; 63(3):461-5.
15. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, Renney JTG, Clarke MB: Deep vein thrombosis of the leg : is there a "high risk" group? Am J Surg 1970; 120: 527-30.
16. Pineo GF, Hull RD. Prophylaxis of venous thromboembolism following orthopaedic surgery: mechanical and pharmacological approaches and need for extended prophylaxis. Thromb Haemost 1999; 82:918-24
17. Cullison TR, Muldoon MP, Gorman JD, Goff WB. Tyhe incidence of deep venous thrombosis in anterior cruciate ligament reconstruction. Arthroscopy 1996 Dec; 12(6): 657-9
18. Williams JS Jr, Hulstyn MJ, Fadale PD, Lindy PB, Ehrlich MG, Cronan J, "et all". Incidence of deep vein thrombosis after arthroscopic knee surgery: a prospective study. Arthroscopy 1995 Dec; 11(6): 701-5
19. Collins R, Scrimgeour A,Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med 1988; 318: 1162-73.
20. Stringer MD, Steadman CA, Hedges AR et al. Deep vein thrombosis after elective knee surgery-an incidence in 312 patients. J Bone Joint Surg 1989; 71-B : 492-497
21. Jaureguito JW, Greenwald AE, Wilcox JF, Paulos LE, Rose,berg TD. The incidence of deep venous thrombosis after arthroscopic knee surgery. Am J Sports Med 1999; 27(6): 707-10
22. Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, Tuylu H, Egbring R, "et all". Prevention of venous thromboembolism afetr knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (Reviparin): results of a randomized controlled trial. Arthroscopy 2001;17(4): 393-9
23. Dahl OE, Gudmundsen TE, Haukeland L. Late occuring clinical deep vein thrombosis in joint-operated patients. Acta Orthop Scand 2000; 71(1): 47-50
24. Schippinger G, Wirnsberger GH, Obernostere A, Babinsky K. Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery. Incidence and risk factors in 101 patients. Acta Orthop Scand 1998; 69(2): 144-6
25. Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruflin GB,"et all". Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. Arthroscopy. 2002 Mar; 18(3): 257-63
26. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J: The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspect of deep venous trombosis and pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998; 15-129 (12): 1044-9
27. De Caro G, Cittadini G Jr, Gandolfo N, Fiorini G. Diagnosi della trombosi venosa profonda e della embolia polmonare: l'apporto degli esami radiologici. La TVP e le sue complicanze in ortopedia. Atti simposio congiunto. 83° Congresso SIOT Genova 1998
28. Tromba L, Berni A, Tombesi T. Apporto degli ultrasuoni per la diagnosi e la terapia della trombosi venosa. La TVP e le sue complicanze in ortopedia. Atti simposio congiunto. 83° Congresso SIOT Genova 1998
29. Settembrini P. Trattamento e profilassi della trombosi venosa. Ariete Salute libri. Milano 1999
30. Pini M. Profilassi del tromboembolismo venoso. XV Congresso nazionale società italiana studio emostasi e trombosi. Castel dell'Ovo Napoli 11-13 Settembre 1998
31. Landolfi R, Moia M, Palareti G, Prisco D. Linee guida per la diagnosi, profilassi e terapia del tromboembolismo venoso.
32. Kish MA Guide to development of practise guidelines. Clin Infect Disease 2001; 32: 851-4
33. Agnelli G, Moia M,. Terapia antitrombotica. Linee guida commentate dell'American College of Chest Physicians 2004 (ACCP)
34. Geerts WH, Heit JA, Pineo G et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001;119:132s-175S

35. AA. VV. Le nuove linee guide SISET su diagnosi, profilassi e terapia del tromboembolismo venoso. SISET 2003
36. AA.VV. Linee Guida SIOT 2001
37. Demers et al. Arch Internal Med 1998; 158: 47-50
38. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prenetion (PEP) trial. Lancet 2000; 355: 1295-302
39. Westrch GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg 1996; 78A(6): 826-34
40. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et all .Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractioned heparin. N Engl J Med 1995; 332: 1330-5
41. Imberti D, Verso M, Silvestrini E, Taliani MR, Agnelli G. Successful treatment with dermatan sulfate in six patients with heparin-induced thrombocytopenia and acute venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2003; 1: 2696-7
42. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Buller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thomboembolism with low molecolar weight heparin in elective hip surgery? Arch Internal med 2002; 162 (13): 1451-6
43. Hull RD, Brant RF, Pineo GF, Stein PD, Raskob GE, Valentine KA. Preoperative vs postoperative initiation of low molecolar weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in aptients undergoing elective hip replacement. Arch Int Med 1999; 159 (2): 137-41).
44. Marr JJ et al. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospital: a statement by the Infectiuos disease Society of America. J Infect Dis 1988; 157 (5): 869
45. Abramowicz M ed. The choice of antibacterial drugs. Med Lett. 1998; 40:33
46. Weinstein L et al. Host determinants of response to antimicrobial therapy. Neng J Med 1968; 279: 467
47. Caldewood S et al. Common adverse effects of the antimicrobial agents on major organ system Surg Clin North Am 1998; 60: 65
48. Cooper K et al Nefrotoxicity of common drugs used in clinical practice. Arch Intern Med 1987; 147: 1213
49. Mandell L et al. Principles and Practice of Infectious diseases. Fifth edition 2001: 223-60
50. NRC/NAS National Research Council- National Academy of Sciences 1964
51. Antibiotic Prophylaxis in Surgery. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; July 2000
52. AA. VV. Antibioticoprofilassi perioperatoria nell'adulto PNLG 2003