

## Progressi nella gestione trasfusionale: il ruolo potenziale della Epoetina alfa nella traumatologia ortopedica

*Developments in blood management: the potential therapeutic role for Epoetin alfa in orthopedic trauma (Orthopedics 1999;22(Suppl.1):s151-4)*

D.C. Mears  
M. Sridhar Durbhakula  
B. Miller

### RIASSUNTO

La traumatologia ortopedica rappresenta una causa maggiore di morbidità e mortalità negli Stati Uniti e negli altri Paesi. Un trauma ortopedico maggiore spesso determina una significativa perdita di sangue che rappresenta la più frequente causa di shock in traumatologia. La trasfusione di sangue e di derivati ematici allogenici può essere utilizzata per mantenere la pressione ematica ma può non costituire la terapia più efficace dell'anemizzazione acuta dovuta all'emorragia post-traumatica. Poiché l'anemia può interferire con i tempi ed i risultati della riabilitazione di questi pazienti, è importante trattarla aggressivamente. Una possibilità è utilizzare l'Epoetina alfa per stimolare l'eritropoiesi. Attualmente è in corso uno studio pilota per valutare l'efficacia di questo approccio nei pazienti con traumi maggiori.

### INTRODUZIONE

Il trauma ortopedico rappresenta una fonte importante di morbidità e mortalità negli Stati Uniti e negli altri Paesi sviluppati. Un aspetto del problema sono i traumi minori, che consistono principalmente nelle cadute durante la deambulazione o nel trasferimento dal letto ad una sedia. Le fratture da traumi minori negli anziani sono in genere da attribuire all'osteoporosi; esse includono le fratture vertebrali, del radio distale, della caviglia, pelvi ed anca. L'incidenza stimata delle fratture dell'anca negli anziani negli Stati Uniti è di 238.000 casi all'anno ed è in costante aumento<sup>1</sup>. Le fratture dell'anca sono responsabili dell'occupazione di oltre il 20% dei posti ospedalieri di chirurgia e rappresentano un enorme minaccia socio-economica, in quanto la loro terapia comporta una spesa di diversi miliardi ogni anno.

Un altro aspetto della traumatologia ortopedica è rappresentato dal "grande trauma", da incidenti automobilistici, cadute da grandi altezze ed incidenti sul lavoro. I traumi maggiori si associano ad elevata mortalità e comprendono le fratture pelviche, quelle della diafisi femorale, le fratture multiple delle estremità<sup>2</sup>.

Il notevole aumento nella popolazione anziana negli anni recenti ha fatto cambiare la tipologia delle vittime degli incidenti traumatici; fra gli anziani sono attualmente in crescita i traumi maggiori. Mentre il trauma maggiore rappresenta solo il 2% delle cause di morte nella popolazione al di sopra dei 65 anni, oltre un terzo dei costi sanitari per il trauma viene assorbito dalla popolazione di questa età<sup>3</sup>. Il trauma maggiore tipicamente si associa con emorragie tali da mettere in pericolo la vita, ma anche una frattura d'anca in un paziente anziano con anemia cronica può causare pericolose perdite di sangue. Nonostante questi fatti, i principi gestionali per la terapia del trauma nel paziente anziano non sono ben definiti.

## TRAUMA ORTOPEDICO

### *Fonti di emorragia*

Le fratture inter-trocanteriche e del collo femorale possono rapidamente ridurre il volume ematico di un soggetto anziano anemico. La ridotta riserva fisiologica e la presenza di patologie associate come l'ipertensione, possono diminuire le capacità dell'anziano di ripristinare il proprio volume ematico. L'osso osteoporotico è un problema per il chirurgo ortopedico perché rende difficile una fissazione stabile o il reperire tessuto osseo di buona qualità. L'intervento chirurgico sull'osso osteoporotico dura di più e necessita di un numero maggiore di trasfusioni<sup>4</sup>.

Il trauma ortopedico maggiore si associa ad importanti perdite ematiche. Il sanguinamento può verificarsi all'esterno per fratture aperte, oppure internamente per una frattura pelvica grave, fratture femorali bilaterali e fratture multiple chiuse delle estremità<sup>5</sup>. I tessuti interessati dal trauma, siano essi vascolari, tessuti molli o monconi di ossa fratturate, tipicamente rappresentano la fonte dell'emorragia. Il sanguinamento arterioso, come quello che si verifica dall'arteria ipogastrica in caso di frattura pelvica, porta a gravi emorragie e ad instabilità emodinamica<sup>6</sup>. In uno studio importante, Burgess et al. hanno riscontrato che le fratture pelviche richiedono in media 5,9 unità di sangue, con un minimo di 3,6 (lesioni da compressione laterale) ad un massimo di 14,8 unità (lesioni da compressione anteroposteriore)<sup>7</sup>.

Nei traumi maggiori, il tempo necessario per l'estrazione del paziente ed il ritardo con il quale si instaurano le procedure di rianimazione contribuiscono alla perdita di sangue. Il mancato tamponamento delle ferite e la tardiva immobilizzazione, il ritardo con il quale si effettua l'intervento ortopedico per la necessità di curare prima lesioni che mettono ad immediato rischio la vita (come ad es. il trauma cranico) sono responsabili dell'emorragia continuativa dalle fratture<sup>8</sup>. Anche il tipo di intervento chirurgico ricostruttivo influenza la perdita ematica. La riduzione a cielo aperto e la fissazione interna delle fratture pelviche, fratture periarticolari e fratture femorali determinano emorragie maggiori, mentre il posizionamento di chiodi percutanei ed altre tecniche minimamente invasive si associano ad emorragie di grado inferiore. Nello sforzo di ridurre le perdite ematiche operatorie, la terapia definitiva delle fratture complesse potrebbe essere posposta ad una stabilizzazione temporanea.

### *Classificazione dell'Emorragia*

L'emorragia è la più frequente causa di shock nel trauma. L'inadeguata perfusione d'organo e la ridotta ossigenazione tissutale secondarie alla diminuita volemia possono determinare aritmia, infarto del miocardio, ictus, insufficienza multi-organo e morte. La volemia normale è circa il 7% del peso corporeo e diminuisce con l'età. In un maschio medio di 70 kg con 25 unità (o 5000 cc) di volume ematico circolante (1 unità di globuli rossi concentrati = 200 cc)<sup>9</sup>, l'emorragia viene classificata in classi da I a IV. Nella classe I, si perdono fino a 4 unità di sangue e sono necessarie solo reinfusioni minori. Nella classe II si perdono dalle 4 alle 8 unità di volume ematico. Questi pazienti vengono in genere stabilizzati con fluidi endovenosi, ma spesso richiedono anche trasfusioni. Nella classe III si perdono dalle 8 alle 10 unità di sangue ed è quasi sempre obbligatorio trasfondere. Infine, nella classe IV, si perdono oltre 10 unità di sangue. Questa situazione è a rischio di vita ed in genere richiede un rapido ricorso alle trasfusioni e/o all'intervento chirurgico per controllare l'emorragia<sup>5</sup>.

### *Principi terapeutici*

I traumi ortopedici maggiori si associano spesso a lesioni gravi cardiopolmonari, neurologiche e gastrointestinali. Alle diverse lesioni va assegnato un grado di priorità e il trattamento procede secondo le linee guida del Advanced Trauma Life Support<sup>5</sup>. Tscherne et al.<sup>10</sup> hanno diviso la gestione del trauma in quattro periodi: rianimazione (1-3 ore), stabilizzazione (1-72 ore), rigenerazione (3-8 giorni) e riabilitazione (oltre gli 8 giorni). Durante il periodo della rianimazione, l'attenzione viene focalizzata sulla ventilazione, circolazione ed evoluzione dello stato neurologico. Si trattano tutte le problematiche che mettono a rischio la vita e si programmano gli interventi necessari per garantire la stabilità emodinamica. Per esempio, una frattura pelvica può richiedere trasfusioni, embolectomia e fissazione esterna ed interna del cingolo pelvico per emorragia incontrollabile. Durante il periodo di stabilizzazione, si raggiunge la stabilità ventilatoria ed emodinamica e si effettuano le procedure diagnostiche. Tuttavia, è possibile che sangue venga ancora perso dai vasi, dall'osso o per procedure ricostruttive. Durante questo periodo, si stabilizzano chirurgicamente le lesioni instabili della colonna, le fratture chiuse diafisarie, le fratture del cingolo pelvico e le fratture complicate da ferita aperta, si trattano la sindrome compartimentale, le lesioni intrarticolari o vascolari. Le priorità della fissazione delle fratture

multiple non esposte sono: tibia, femore, pelvi, colonna ed estremità superiore<sup>11</sup>. Alcuni studi hanno dimostrato che una rapida fissazione chirurgica (entro 48 ore) delle fratture delle ossa lunghe nel paziente politraumatizzato, riduce l'embolia gassosa, l'incidenza di sindrome da distress respiratorio dell'adulto e diminuisce il tempo di ospedalizzazione<sup>3</sup>.

Durante il periodo di rigenerazione, il volume ematico viene ricostruito dall'eritropoiesi endogena. Gli interventi ortopedici di questo periodo includono la chiusura secondaria delle ferite, la ricostruzione dei tessuti molli, l'osteosintesi delle fratture delle estremità superiori e le ricostruzioni articolari complesse. Nel periodo della riabilitazione, le perdite ematiche scompaiono e gradualmente avviene l'eritropoiesi.

Tuttavia, la risposta eritropoietica dipende dal volume ematico perso, dalla gravità delle lesioni, dallo stress metabolico e dallo stato di salute complessivo del paziente<sup>12</sup>. Durante il periodo della riabilitazione, si effettuano le operazioni finali, che comprendono la chiusura definitiva delle amputazioni e gli interventi di innesto osseo.

#### *Misure terapeutiche per controllare l'emorragia*

Controllo urgente della perdita ematica. Le manovre terapeutiche atte a controllare l'emorragia vengono iniziate sulla scena dell'incidente. Il tamponamento, il posizionamento di stecche o tutori, la trazione e l'immobilizzazione sono semplici ma efficaci tecniche per ridurre l'emorragia subacuta dalle ossa fratturate e dai tessuti circostanti. Nel pronto soccorso, un'aggressiva terapia endovenosa con cristalloidi e colloidii aiuta a mantenere il volume ematico. Il riscaldamento dei liquidi da somministrare fino a 39°C è una manovra essenziale per ottimizzare la risposta alla rianimazione e prevenire l'ipotermia e la coagulopatia<sup>5</sup>.

L'emorragia massiva può essere controllata con manovre che non richiedono l'intervento chirurgico. Per esempio, l'embolizzazione arteriosa è un metodo rapido ed efficace per controllare l'emorragia massiva dalle grandi arterie che si lacerano in una frattura pelvica<sup>13</sup>. L'emorragia persistente, che mette in pericolo la vita, da una frattura ortopedica richiede l'esplorazione chirurgica per identificare e controllare la fonte dell'emorragia. In alcuni casi, la fissazione esterna ed interna d'urgenza viene eseguita per prevenire l'instabilità emodinamica.

Tuttavia, quasi invariabilmente i pazienti con traumi maggiori richiedono trasfusioni per mantenere la pressione ematica ed impedire la compromissione della perfusione tissutale.

#### *Trasfusione di sangue allogenico*

Negli Stati Uniti vengono trasfusi circa 20 milioni di derivati ematici ogni anno<sup>14</sup>. La decisione di trasfondere sangue allogenico è una decisione clinica che si basa su diverse variabili, come la sintomatologia (dispnea, affaticamento, angina), i valori di emoglobina (Hb), l'età del paziente, la probabilità di un'ulteriore perdita ematica, la sicurezza e l'aggressività del medico.

La maggior parte dei pazienti anziani presenta anemia cronica da patologie pregresse e riduzione della capacità eritropoietica. La diminuzione del volume ematico nei pazienti con malattie cardiovascolari determina un aumentato rischio di aritmia, ictus ed infarto del miocardio<sup>15</sup>. Per queste ragioni, i pazienti anziani ed i pazienti con malattie cardiovascolari sono quelli che più frequentemente vengono trasfusi.

La vita degli eritrociti trasfusi è molto variabile, e va da alcuni giorni a qualche settimana, e la durata di conservazione del sangue nelle sacche è stabilita in 42 giorni<sup>14</sup>. Questi tempi sono brevi rispetto alla vita media di 120 giorni degli eritrociti endogeni. Quindi, la trasfusione ripristina in maniera efficace il volume ematico nel contesto acuto, ma non corregge l'anemia cronica e tantomeno aumenta l'eritropoiesi.

La trasfusione di prodotti ematici allogenici si associa con diversi rischi, come la trasmissione di malattie infettive<sup>16</sup>, le reazioni trasfusionali<sup>17</sup> e l'immunosoppressione<sup>18</sup>. Koval et al.<sup>4</sup> hanno mostrato che la trasfusione di sangue nei pazienti con frattura dell'anca aumenta il rischio di infezione post-operatoria, soprattutto di tipo urinario, dal 14,9% al 26,8%.

Questo studio ha anche verificato che la percentuale di infezioni è proporzionale al numero di unità di sangue trasfuse. I prodotti trasfusionali, come il plasma fresco congelato, le piastrine e/o i crioprecipitati, richiedono sangue di diversi donatori e quindi aumentano i rischi associati alla trasfusione di sangue allogenico.

Nonostante questi rischi, il sangue allogenico è attualmente la soluzione terapeutica meno cara e più diffusamente accettata.

#### *Alternative alla trasfusione di sangue allogenico*

Quando si prevede una significativa perdita di sangue in chirurgia ortopedica elettiva, si possono utilizzare delle tecniche alternative di gestione trasfusionale, come la donazione preoperatoria di sangue autologo o l'emodiluizione normovolemica preoperatoria. A causa della natura acuta del trauma ortopedico queste strategie non sono invece possibili. Alternative sono il recupero ematico

intraoperatorio e post-operatorio, attraverso il quale si può riutilizzare il 30-50% del sangue raccolto dai drenaggi chirurgici. Recentemente, ha conquistato grande popolarità in chirurgia ortopedica elettiva l'impiego dell'eritropoietina umana ricombinante (Epoetina alfa)<sup>19-22</sup>.

## EPOETINA ALFA

L'epoetina alfa è un farmaco sicuro e ben tollerato che stimola un incremento duraturo degli eritrociti, a differenza di quel che si verifica con la trasfusione<sup>23</sup>. Studi multicentrici, randomizzati e prospettici, hanno dimostrato che l'Epoetina alfa riduce le richieste trasfusionali di sangue allogenico nei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici in elezione<sup>19-22</sup>. L'Epoetina alfa rappresenta una soluzione pratica per i pazienti con anemia cronica, per coloro che devono essere sottoposti ad interventi programmati e per i pazienti Testimoni di Jehovah<sup>19-24</sup>. Sebbene l'Epoetina alfa non sia stata studiata nel trauma ortopedico maggiore, Goodnough et al. ne hanno studiato l'impiego nei traumi minori<sup>25</sup>. In questo studio, 9 pazienti sottoposti ad artroplastica dell'anca hanno ricevuto una media di cinque dosi giornaliere di 150 Unità Internazionali/kg di Epoetina alfa e 100 mg di ferro parenterale.

Lo studio ha messo in evidenza che solo 3 dei 9 pazienti (33%) sono stati sottoposti ad una trasfusione allogenica, e che la conta reticolocitaria aumentava in 6 degli 8 pazienti (75%) dei quali erano disponibili i valori. Questi risultati dimostrano che l'Epoetina alfa può giocare un ruolo nella terapia del trauma ortopedico.

## RIABILITAZIONE

La riabilitazione del paziente con trauma ortopedico si incentra sulla mobilitazione precoce per ottenere un rapido ripristino dei livelli di funzionamento preoperatori. Uno studio di Seekamp et al.<sup>26</sup> ha documentato che 79 su 104 (76%) pazienti politraumatizzati erano in grado di riprendere la propria routine giornaliera ed il lavoro. Negli anziani, tuttavia, la compromissione della funzione cardiopolmonare e cardiovascolare, il cattivo stato di nutrizione e gli aspetti psicosociali spesso limitano la capacità di impegnarsi nella riabilitazione. I fattori che influenzano un'efficace riabilitazione nella persona anziana sono: l'età (> 60 anni contro > 85 anni), il sesso,

la classificazione delle fratture secondo la American Society of Anesthesiologists<sup>27</sup>, il tipo di frattura, la comorbidità, e lo stato deambulatorio e funzionale prima dell'incidente<sup>28</sup>. Koval et al.<sup>29</sup> hanno trovato che pazienti di età inferiore agli 85 anni con tre o meno cause di comorbidità, che deambulavano autonomamente al momento della dimissione dopo l'intervento chirurgico, riacquistavano con maggiore probabilità il loro status di vita indipendente. Il processo di riabilitazione può essere ritardato dall'anemia acuta da perdita ematica postraumatica, quando questa si sovrappone ad una preesistente anemia cronica.

## DISCUSSIONE

La ricerca sull'Epoetina alfa in ambito ortopedico si è interessata soprattutto dei pazienti sottoposti ad interventi di elezione, come quelli di artroplastica dell'anca e del ginocchio. In questi studi, i livelli di emoglobina aumentavano di circa 0,5-1,4 g/dl entro 7-10 giorni dall'inizio della terapia<sup>19-22</sup>. L'effetto può rivelarsi utile nei pazienti con trauma maggiore; tuttavia, il protocollo terapeutico nei traumi ortopedici maggiori va ancora precisato, ed è probabile che sarà diverso da quello utilizzato per la chirurgia ortopedica elettiva. Per esempio, le caratteristiche di urgenza dei traumi ortopedici maggiori obbligheranno a che la terapia con Epoetina alfa venga effettuata dopo l'intervento. Inoltre, poiché spesso i pazienti con traumi ortopedici maggiori passano alcuni giorni nell'unità di terapia intensiva e possono rimanere in stato di incoscienza, è necessario stabilire un appropriato schema di dosaggio.

Si sa che le lesioni gravi, l'emorragia e lo stress metabolico post-traumatico attenuano la risposta eritropoietica endogena<sup>12</sup>, e quindi non è prevedibile come questi pazienti risponderanno alla terapia con Epoetina alfa. Il problema va affrontato con serietà in uno studio controllato sull'utilizzo dell'Epoetina alfa nei pazienti con traumi ortopedici maggiori.

Abbiamo iniziato a studiare l'Epoetina alfa nei pazienti traumatizzati con fratture pelviche ed acetabolari che richiedono interventi ricostruttivi. Sottoporremo a verifica l'ipotesi che la terapia con Epoetina alfa, in combinazione con l'uso giudizioso degli emoderivati, possa avere un utile ruolo nella gestione del paziente con trauma ortopedico maggiore. I pazienti verranno monitorizzati per quanto riguarda le necessità trasfusionali e la capacità di

recuperare il livello di funzionamento prelesionale. Noi ci aspettiamo che l'Epoetina alfa abbia il maggiore impatto nei pazienti di classe I-III, i quali perdono un numero  $\leq$  10 unità di sangue. Per i pazienti di classe IV che perdono  $>$  10 unità, la terapia con Epoetina alfa avverrà di concerto con un'aggressiva terapia trasfusionale.

Se la terapia con Epoetina alfa viene iniziata nella fase precoce del trattamento del trauma, potrebbe migliorare la riabilitazione sostenendo i livelli di Hb e ridurre le necessità trasfusionali, in particolare nel paziente anziano con anemia cronica. Una sostanziale riduzione della frequenza trasfusionale giustificherebbe l'impiego routinario di Epoetina alfa nel trauma ortopedico.

## CONCLUSIONE

La sicurezza e l'efficacia della terapia con Epoetina alfa in chirurgia ortopedica elettiva e nei traumi minori suggeriscono che questo farmaco possa giocare un ruolo anche nei pazienti con trauma ortopedico maggiore.

Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilirne le linee applicative nel trauma ortopedico maggiore.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Cummings SR, Rubin SM, Black D.  
*The future of hip fractures in the United States. Numbers, costs, and potential effects of postmenopausal estrogen.*  
Clin Orthop 1990;252:163-166.
- 2 Chong KH, DeCoster T, Osler T, Robinson B.  
*Pelvic fractures and mortality.*  
Iowa Orthop J 1997;17:110-114.
- 3 Lonner JH, Koval KJ.  
*Polytrauma in the elderly.*  
Clin Orthop 1995;318:136-143.
- 4 Koval KJ, Rosenberg AD, Zuckerman JD, et al.  
*Does blood transfusion increase the risk of infection after hip fracture?*  
J Orthop Trauma 1997;11:260-265.
- 5 Committee on Trauma ACOS.  
*Advanced Trauma Life Support Course for Physicians 1993 Student Manual.*  
Chicago, IL: Uniform Copyright Protection 1993.
- 6 Henry SM, Tornetta P 3rd, Scalea TM.  
*Damage control for devastating pelvic and extremity injuries.*  
Surg Clin North Am 1997;77:879-895.
- 7 Burgess AR, Eastridge BJ, Young JW, et al.  
*Pelvic ring disruptions: effective classification system and treatment protocols.*  
J Trauma 1990;30:848-856.
- 8 Jaicks RR, Cohn SM, Moller BA.  
*Early fracture fixation may be deleterious after head injury.*  
J Trauma 1997;42:1-5.
- 9 Goodnough LT, Riddell J 4th, Verbrugge D, Marcus RE.  
*Blood transfusions in hip fracture patients: implications for blood conservation programs.*  
J Orthop Trauma 1993;7:47-51.
- 10 Tscherne H, Regel G.  
*Care of the polytraumatized patient.*  
J Bone Joint Surg Br 1996;78:840-852.
- 11 Tscherne H, Regel G, Pape HC, Pohlemann T, Krettek C.  
*Internal fixation of multiple fractures in patients with polytrauma.*  
Clin Orthop 1998;347:62-78.
- 12 Somermeyer MG, Facklam DP, Raup S, et al.  
*Both injury severity and metabolic stress are associated with a suppressed erythropoietin response to anemia in trauma patients.*  
JASN 1992;3:432.
- 13 Agolini SF, Shah K, Jaffe J, Newcomb J, Rhodes M, Reed JF 3rd.  
*Arterial embolization is a rapid and effective technique for controlling pelvic fracture hemorrhage.*  
J Trauma 1997;43:395-399.
- 14 Lemos MJ, Healy WL.  
*Blood transfusion in orthopaedic operations.*  
J Bone Joint Surg Am 1996;78:1260-1270.
- 15 Finelli FC, Jonsson J, Champion HR, Morelli S, Fouty WJ.  
*A case control study for major trauma in geriatric patients.*  
J Trauma 1989;29:541-548.
- 16 Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ.  
*The risk of transfusion-transmitted viral infections.*  
N Engl J Med 1996;334:1685-1690.
- 17 Houbiers JG, van de Velde CJ, van de Watering LM, et al.  
*Transfusion of red cells is associated with increased incidence of bacterial infection after colorectal surgery: a prospective study.*  
Transfusion 1997;37:126-134.
- 18 Blumberg N, Heal JM.  
*Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge.*  
Am J Med 1996; 01:299-308.
- 19 Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group.  
*Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement.*  
Lancet 1993;341:1227-1232.
- 20 Faris PM, Ritter MA, Abels RI, The American Erythropoietin Study Group.  
*The effects of recombinant human erythropoietin on perioperative transfusion requirements in patients having a major orthopaedic operation.*  
J Bone Joint Surg Am 1996;78-A:62-72.
- 21 de Andrade JR, Jove M, Landon G, Frei D, Guilfoyle M, Young DC.  
*Baseline hemoglobin as a predictor of risk of transfusion and response to Epoetin alfa in orthopedic surgery patients.*  
Am J Orthop 1996;25:533-542.



- <sup>22</sup> Goldberg MA, McCutchen JW, Jove M, et al.  
*A safety and efficacy comparison study of two dosing regimens of Epoetin alfa in patients undergoing major orthopedic surgery.*  
Am J Orthop 1996;25:544-552.
- <sup>23</sup> Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW.  
*Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial.*  
N Engl J Med 1987;316:73-78.
- <sup>24</sup> Glaspy J.  
*The impact of Epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy: a fresh look at an old problem.*  
Semin Hematol 1997;34(suppl 2, pt 3):20-26.
- <sup>25</sup> Goodnough LT, Merkel K.  
*Parenteral iron and recombinant human erythropoietin therapy to stimulate erythropoiesis in patients undergoing repair of hip fracture.*  
Hematology 1996;1:163-166.
- <sup>26</sup> Seekamp A, Regel G, Tscherne H.  
*Rehabilitation and reintegration of multiply injured patients: an outcome study with special reference to multiple lower limb fractures.*  
Injury 1996;27:133-138.
- <sup>27</sup> White BL, Fisher WD, Laurin CA.  
*Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip in the 1980's.*  
J Bone Joint Surg Am 1987;69:1335-1340.
- <sup>28</sup> Egol KA, Koval KJ, Zuckerman JD.  
*Functional recovery following hip fracture in the elderly.*  
J Orthop Trauma 1997;11:594-599.
- <sup>29</sup> Koval KJ, Skovron ML, Polatsch D, Aharonoff GB, Zuckerman JD.  
*Dependency after hip fracture in geriatric patients: a study of predictive factors.*  
J Orthop Trauma 1996;10:531-535.