

ACTA

Volume 14 - Suppl. 1 al No. 2 - Agosto 2013

PHLEBOLOGICA

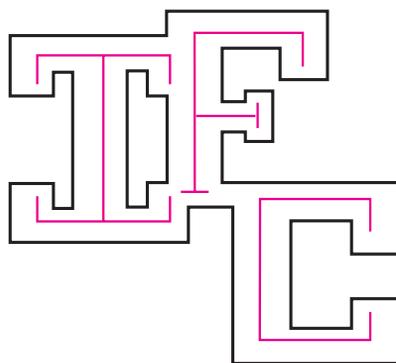
Official Journal of the Italian College of Phlebology

COLLEGIO ITALIANO DI FLEBOLOGIA

LINEE GUIDA

REVISIONE 2013

G. B. AGUS, C. ALLEGRA, G. ARPAIA, S. DE FRANCISCIS, V. GASBARRO



Organo Ufficiale del Collegio Italiano di Flebologia

EDIZIONI MINERVA MEDICA

LINEE GUIDA
Collegio Italiano di Flebologia
Revisione 2013

G. B. AGUS, C. ALLEGRA, G. ARPAIA, S. DE FRANCISCIS, V. GASBARRO

Hanno collaborato alla stesura dei vari capitoli:

Agus G. B., Allegra C., Antignani P. L., Apollonio A., Arpaia G., Bonadeo P., Botta G.,
Cavezzi A., de Franciscis S., Gasbarro V., Guarnera G., Izzo M., Ligas B. M., Maleti O.,
Manfrini A., Mariani F., Matassi R., Melzi S., Michelini S., Mosti G., Oliva E.,
Sarcinella R., Serra R., Spreafico G., Tessari L., Vaghi M., Vercellio G.

*“Guai al medico che pensi a un qualsiasi atto della medicina
come a una pratica che si adatta all’umanità tutt’intera:
in verità occorre una diversa arte medica per ogni singolo uomo”*

(Henri de Mondeville, Sec. XIII)

*“Il medico ha a che fare di volta in volta con il singolo caso,
con l’individuale in tutta quella sua unicità e complessità
che nessun inventario analitico può spingere fino in fondo”*

(H. Jonas, “Tecnica, Medicina ed Etica”, 1997)

Presentazione

La Task Force del Collegio Italiano di Flebologia ha lavorato duramente, per quasi un anno, raccogliendo e studiando Consensus, Bibliografia, Evidences, Leggi, Pubblicazioni Scientifiche e tutto quanto necessario ad aggiornare le Linee Guida del CIF pubblicate nel 2005.

Vincenzo Gasbarro ha spronato i recalcitranti, Giovan Battista Agus ha suggerito la metodologia di lavoro ed i profili diagnostico-terapeutici, Guido Arpaia si è caricato il difficile lavoro di editing e tutti gli Autori hanno portato, o inviato, il miglior materiale oggi disponibile sulla Flebologia.

Ed a me, per fortuna, è toccato solo alla fine fare la parte di Napoleone!

Nella ultima, fondamentale, riunione del “Gruppo” ho dormito a Ferrara, nel letto dove prima di me Napoleone (e dopo di me Giovan Battista Agus) aveva riposato nel 1796.

Ed abbiamo lavorato nel Suo salotto e ci siamo rifocillati con un pasticcio ferrarese nella Sua sala da pranzo (da queste stanze Napoleone fondò la prima Repubblica Italiana ed utilizzò il primo tricolore).

Ed è per questo che la nuova edizione delle Linee Guida in Flebologia del Collegio Italiano è, e non può essere diversamente, riuscita molto bene.

Moderna, Aggiornata, Aperta alla Qualità della Vita ed ai Problemi dei pazienti, Attenta alle necessità di tutto il mondo Flebologico.

Napoleone a Ferrara fece cose egregie ed anche noi, modestamente, ci abbiamo provato.

Ai posteri l'ardua sentenza.

IL PRESIDENTE DEL COLLEGIO
Prof. Stefano de Franciscis

Introduzione

Carissimi,

a me l'onore di presentarvi le Linee Guida 2013 del Collegio Italiano di Flebologia-CIF che ha visto molti di noi impegnati tra il 2012 e i primi mesi di quest'anno.

La necessità di aggiornare le Linee Guida è emersa dalla velocità con cui la Flebologia ha viaggiato negli ultimi anni con un continuo rincorrersi di novità sia in ambito diagnostico che terapeutico.

L'ultima stesura delle Linee Guida del Collegio Italiano di Flebologia, revisione delle originali del 2000, venne pubblicata su *International Angiology* nel 2005, e queste ebbero una visibilità mondiale, venendo di fatto prese come base di lavoro per la stesura di linee guida in molti paesi sia europei che extra.

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad una più netta definizione circa le indicazioni e l'interpretazione delle diagnostiche non invasive e soprattutto si è avuto un impiego sempre più preponderante delle procedure endovascolari nel trattamento delle Malattia Venosa Cronica.

Non potevamo inoltre sottostimare i numerosi lavori pubblicati sulla scleroterapia che hanno ridato a questa procedura un nuovo e forte impulso nell'uso corrente da parte del flebologo moderno.

La pubblicazione nel 2011 delle Linee Guida dell'American Venous Forum ha di fatto accelerato l'esigenza di avere delle Linee Guida italiane aggiornate e in linea con la nostra realtà.

La base metodologica del nostro lavoro ha rispettato lo schema delle "rules of evidence" che comunemente si applicano per produrre raccomandazioni per il management clinico. Abbiamo prestato particolare attenzione alle evidenze emergenti dai Consensus Statement disponibili e dal lavoro della Cochrane Collaboration e privilegiate le meta-analisi, review sistematiche e RCT, quando esistenti. Si è tuttavia scelto di adattare il risultato del lavoro alle caratteristiche operative e culturali del Sistema Sanitario Nazionale italiano (SSN) nonché alla prolungata storia esperienziale della flebologia europea e italiana rispetto a modelli scientifici anglosassoni, spesso diversi.

Ci siamo sforzati di caratterizzare queste Linee Guida sulla base dell'evidence, ma tenendo conto del valore dell'expertise – "l'Arte Medica" – e del valore delle preferenze del paziente stesso.

Per tale motivo la definizione dei livelli di evidenza e i gradi di raccomandazione è stata così intesa – nella versione italiana del CeVEAS –, dovendosi considerare anche il grading per pratiche terapeutiche non sufficientemente validate o sconsigliabili, per assenza di normative precise e di evidenze di efficacia terapeutica, oltre che di misconoscenza di effetti avversi o collaterali.

In questa edizione, le Linee Guida si caratterizzano per aver affrontato in modo oserei dire completo tutti gli aspetti della Malattia Venosa Cronica e dei Linfedemi, compresa la prevenzione e la riabilitazione, nonché, per la prima volta in assoluto, la flebologia estetica, di grande rilievo attuale per la larga diffusione non esente da rischi di malpractice.

Ci siamo viceversa limitati a fornire ai nostri lettori un vademecum sul Tromboembolismo Venoso, rispettosi del rilevante lavoro già disponibile in questo particolare ambito, prodotto periodicamente da esperienze internazionali, quanto da altre Società scientifiche italiane.

Con questo nuovo taglio editoriale crediamo di aver affrontato l'argomento in maniera più diretta, permettendo una facile consultazione per la pratica clinica quotidiana.

Auspicio che questo documento, definendo l'attuale stato dell'arte e della ricerca in Flebologia, possa rappresentare un valido supporto pratico ai flebologi, e data la trasversalità di tanta patologia venosa, non solo per essi, ma anche un documento indispensabile per una best practice per ogni medico.

Ferrara, 20 Aprile 2013

Prof. VINCENZO GASBARRO
Coordinatore Linee Guida Nazionali
del Collegio Italiano di Flebologia

[1] PRINCIPI E METODOLOGIA

1.1 Il Collegio Italiano di Flebologia (CIF) fu istituito nel 1996 come riunione della Società Italiana di Flebologia Clinica e Sperimentale, della Società Italiana di Flebologia e della Società Italiana di Flebologia, rappresentando l'Italia nell'Union Internationale de Phlébologie.

1.2 Nel triennio 1998-2000 tre gruppi costituiti per la produzione di Linee Guida (L-G) in Flebologia e Linfologia nel campo della Diagnostica e Terapia hanno pubblicato le stesse su un Supplemento della nuova rivista del CIF (CIF, 2000). Venivano nello stesso periodo prodotte L-G specifiche per la Terapia Compressiva (CIF, 2001). Nel 2003 si è provveduto alla pubblicazione della prima revisione con la costituzione di nuove task-force (CIF, 2003), a cui sono poi seguite una revisione del 2005 in versione in lingua inglese (CIF, 2005) e una revisione del 2007 in collaborazione con la SICVE (CIF, 2009).

1.3 La Base Metodologica di partenza fu costituita sin dall'inizio dello studio e stesura dalla evidence-based medicine seguendo lo schema delle rules of evidence applicate alla letteratura medica per produrre raccomandazioni per il management clinico (Sackett, 1996; Greenhalgh, 1997; Liberati, 1997).

Sono sempre state considerate con particolare attenzione le evidenze emergenti dai Consensus Statement disponibili e dal lavoro della Cochrane Collaboration e privilegiate meta-analisi, review sistematiche e RCT quando esistenti.

Si è tuttavia scelto di adattare il risultato del lavoro alle caratteristiche operative e culturali del Sistema Sanitario Nazionale italiano (SSN) nonché alla prolungata storia esperienziale della flebologia europea e italiana rispetto a modelli scientifici anglosassoni, spesso diversi.

Oggi riteniamo che la stesura di L-G debba continuare ad essere improntata sulla evidence, ma con maggior ricupero del valore dell'expertise – "l'Arte Medica" – e del valore delle preferenze del paziente stesso.

Per tale motivo la definizione dei livelli di evidenza dei gradi di raccomandazione è stata così intesa, dovendosi considerare anche il grading per pratiche terapeutiche non sufficientemente validate o sconsigliabili,

per assenza di normative precise e di evidenze di efficacia terapeutica, oltre che di misconoscenza di effetti avversi o collaterali:

Grado A: raccomandazione basata su grandi studi clinici randomizzati, meta-analisi, assenza di eterogeneità;

Grado B: raccomandazione basata su studi clinici randomizzati anche in piccole popolazioni, meta-analisi anche di studi clinici non randomizzati, possibile eterogeneità;

Grado C: raccomandazione basata su studi osservazionali e sul consenso raggiunto tra i membri autori delle presenti linee-guida;

Grado D: pratiche terapeutiche non raccomandabili allo stato attuale;

Grado E: pratiche terapeutiche sconsigliabili.

Ia Evidenza supportata da una meta-analisi di ricerche randomizzate e controllate

Ib Evidenza supportata da almeno una ricerca randomizzata e controllata

Iia Evidenza supportata da almeno uno studio ben impostato e controllato senza randomizzazione

Iib Evidenza supportata da almeno un altro tipo di studio ben impostato e quasi sperimentale

III Evidenza supportata da studi descrittivi ben impostati non sperimentali, come studi comparativi, studi di correlazione e studi di casi

IV Evidenza supportata da relazioni od opinioni di commissioni di esperti e/o da esperienze cliniche di riconosciute autorità

Per la presente Revisione si è optato per la stesura di una forma più sintetica di L-G, senza approfondire i cardini delle patologie (classificazioni, epidemiologia, fisiopatologia) considerandoli oggi acquisiti e disponibili sulla vasta Trattatistica flebologica e linfologica internazionale e italiana in particolare, prodotta nell'ambito del CIF, a cui si rinvia per approfondimenti (Ricci, 1999; Mancini, 2001; Genovese, 2003; Agus, 2006; Benedetti-Valentini, 2007; Franceschi, 2009; Mancini, 2009; Agus, 2012; Tondi, 2013).

Sono previste inoltre formulazioni delle L-G appositamente dirette ai medici di altre specialità e di medicina generale; nonché al pubblico.

1.4 Per le Fonti Bibliografiche sono state utilizzate le comuni risorse di evidenza disponibili (MEDLI-

NE, EMBASE, Current Contents e Cochrane Central Register of Controlled Trials *et al.*), ma altresì si è ritenuto di valutare ampiamente la vasta esperienza flebologica delle Società Scientifiche nazionali, facenti parte dell'Union International de Phlébologie attraverso le rispettive riviste scientifiche, anche quando non indicizzate.

1.5 E' stato accuratamente studiato il problema dei Conflitti di Interessi tra i principi di queste L-G.

Non sono dichiarati conflitti di interessi dai partecipanti alle task-force, salvo rimborsi per la partecipazione a simposi, lezioni e conferenze, da aziende farmaceutiche o biomedicali.

1.6 Sono state già utilizzate numerose Strategie di Implementazione per la diffusione e reale conoscenza delle L-G: convegni e corsi per ECM; audit e feedback ai Congressi Nazionali CIF; edizioni ridotte a diffusione specifica, e nuove edizioni dirette al pubblico sono ora previste in forma cartacea e in Internet, compreso il tramite dei social networks. Le edizioni 2003-2007 delle L-G sono disponibili Full Text on Line (www.collegioitalianodiflebologia.it; www.sicve.it).

PRINCIPI

Il panorama sull'impiego delle L-G in Medicina risente oggi di un consistente numero di criticità emerse sin dalla loro iniziale diffusione e applicazione (Grilli, 2000). L'ampia diffusione ottenuta in anni recenti dalle L-G cliniche, intese come strumento di condivisione delle migliori pratiche, rischia di essere vanificata dalla progressiva perdita di fiducia sulla loro qualità complessiva (Ransohoff, 2013).

Sono stati individuati standard di affidabilità delle L-G riferiti a otto aspetti cruciali: trasparenza del processo, dichiarazione esplicita dei potenziali conflitti di interesse, adeguata composizione del gruppo di sviluppo delle L-G (che dovrebbero includere rappresentanti degli stakeholders e della popolazione interessata), rispetto degli standard metodologici per le revisioni sistematiche, indicazione della qualità e della forza delle raccomandazioni, articolazione delle raccomandazioni, revisione da parte di terzi dell'intero processo e infine indicazione chiara del grado di aggiornamento di ciascuna fase della produzione, con un'adeguata tempestività negli aggiornamenti (Kung, 2012).

Evidentemente non possono del tutto essere attese, nel nostro Paese, raccomandazioni sul raro uso della letteratura Non-English e riguardo la censura di opinioni tra i membri del comitato, che non permetterebbero di considerare le peculiarità del territorio e della popolazione italiana e la larga storia esperienziale della flebologia italiana.

E' opportuno pertanto, per la presente revisione di L-G, ricordare ancora in linea di principio tali aspetti generali, oggi fortemente influenzanti le scelte del medico.

2.1 Il principio di responsabilità in Flebologia e Linfologia.

Se numerose sono le critiche ad una impropria stesura ed uso delle L-G, ciò può valere maggiormente per una branca medica come la Flebologia, ed in parte la Linfologia, per la quale la buona pratica medica non può basarsi unicamente su L-G per svariate ragioni a cominciare dal ruolo preminente dell'esperienza individuale sull'evidenza di gruppi omogenei di pazienti; non ultimo, in cospicuo numero di casi, dalla valutazione soggettiva del risultato ricercato ed ottenuto, influenzato dal giudizio stesso del paziente spesso per outcome estetico e sulla qualità della vita.

Inoltre, pur partendo dalla preminenza della Scienza e dalla metodologia scientifica consolidata, non deve essere trascurato quel principio di precauzione che impone di essere prudenti davanti a innovazioni non sufficientemente fondate o verificate, guardando ai rapporti interpersonali come occasione concreta in cui ognuno si pone in atteggiamento di rispetto e di cura verso gli altri. E' questo, il "principio di responsabilità" sviluppato da Hans Jonas a cui è opportuno fare riferimento nelle decisioni mediche ancor prima di un acritico uso di L-G (Jonas, 1997).

2.2 Obbligo dell'aggiornamento.

Dall'1/4/2002 sono operativi, e dovere degli operatori della Sanità parteciparvi, i programmi di Educazione Continua in Medicina (E.C.M.). Pur essendo riconosciuta piena autonomia al proprio aggiornamento, è auspicabile privilegiare gli obiettivi formativi d'interesse nazionale e regionale. Come Società Scientifica nazionale si invita inoltre a privilegiare l'insieme organizzato e controllato di tutte quelle attività formative, sia teoriche che pratiche, promosse dalle Società Scientifiche e Professionali (Ministero della Salute italiano, ECM).

2.3 Conflitto d'interessi.

L'esistenza, per lo specialista, di interessi economici diretti nell'industria biomedica, tecnologica e farmaceutica, dall'effettuazione di trial clinici alla partecipazione in simposi e convegni sponsorizzati, dalla stesura di articoli scientifici o editoriali alla mancanza di trasparenza nella scelta di tecniche chirurgiche o farmaci nelle aziende ospedaliere pubbliche, sono tutti aspetti di possibili casi di conflitto di interessi. È ormai indispensabile per ogni medico e specialista la necessità di rivedere i rapporti anche apparentemente innocui con l'industria o la partecipazione congressuale perché "il conflitto di interessi è innanzitutto una condizione prima ancora che un comportamento". Si raccomanda di seguire apposite L-G e le prese di posizione basilari al riguardo (Johnston, 2000; BIF, 2001), perché, nonostante l'incremento nel numero di studi disponibili, soprattutto in ambito cardiovascolare, dall'analisi di parecchie decine di L-G prodotte tra il 1984 e il 2010, la forza delle raccomandazioni non è andata aumentando, ma viceversa sono aumentati i casi di palese conflitto di interessi degli estensori (Tricoci, 2009; Neuman, 2011).

2.4 Etica e codice deontologico.

"Ieri l'etica parlava di giustizia, di accesso ai servizi sanitari, di diritti dei malati; oggi parla soprattutto di razionamento delle cure" (Berlinguer, 1994). Viene per tale ragione rinnovato il principio dell'impegno ad operare nell'interesse del paziente, mai compromesso da "forze di mercato", "pressioni sociali", "esigenze amministrative", promuovendo la massima giustizia possibile del sistema sanitario, inclusa l'equa distribuzione delle risorse disponibili. La "Carta della professionalità medica" del 2002, elaborata dalle Fondazioni americane ed europea di Medicina Interna, è un'opportunità per un preciso contratto tra medicina e società (ACP-ASIM, ABIM, EFIM, 2002). Anche le norme del "Codice di condotta" della FNOMCeO italiana rappresentano uno strumento fondamentale per delimitare in corrette forme il rapporto tra informazione e propaganda sanitaria al pubblico (Manuale della Professione Medica, 2011).

Numerosi altri aspetti etici emergenti dalle più recenti tendenze della medicina dovranno essere presi in considerazione, fino all'esempio di capacità etica nell'inviare ad altri il proprio paziente per particolari necessità apparentemente semplici come un'ulcera

cutanea (infermiere specializzato; dermatologo; chirurgo plastico) o più complesse come un intervento chirurgico (finanche ad altro chirurgo più esperto per il caso specifico) (Jones, 2002).

Tutti aspetti, questi, che devono convergere in "Carte dei diritti delle persone malate".

2.5 Tutela medico legale.

"I tempi in cui il medico non accettava di rispondere dei suoi atti che alla sua coscienza ed ai suoi pari è finito". Ogni azione dello specialista dovrà considerare questo aspetto senza peraltro arrivare a praticare una medicina "difensiva" nel suo interesse a scapito del suo paziente. Le L-G non hanno e non devono avere valore legale, ma possono essere considerate un momento base di valutazione per eventuali controversie legali successive. Rappresentano dunque uno strumento "non ufficiale" di tutela medico-legale. Questa si basa su altri punti chiave dell'odierna giurisprudenza, tra cui il corretto consenso informato del paziente ha una centralità assoluta (Agus, 1999; Natali, 1999; Campbell, 2001; Binetti, 2010).

Il CIF assume una posizione netta contro l'uso delle L-G quale strumento dirigitico-economico del SSN e degli Assessorati Sanitari Regionali e quale strumento giuridico.

Il CIF ha nel suo organigramma una apposita Commissione per l'affronto degli aspetti etico-deontologici e medico-legali.

2.6 Il nuovo valore legislativo.

La più recente legislazione italiana in tema sanitario (Legge n. 189, 2012) afferma che chi esercita una professione sanitaria attenendosi a L-G e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve in caso di danno all'assistito, ferma restando la limitazione di responsabilità di cui all'art.2236 Cod.Civile. Il giudice anche nella determinazione del risarcimento del danno deve tener conto della condotta del sanitario riguardo all'adesione a L-G e buone pratiche accreditate. Tener conto nel giudizio clinico di L-G e buone pratiche accreditate è un dovere professionale già previsto dall'art.12 del Codice di deontologia medica per cui questa norma appare scontata. Va pertanto ulteriormente precisato che le L-G non sono percorsi a prova di errore: seguirle non esonera da responsabilità colposa e non seguirle non equivale di per sé a responsabilità colposa. Lo scopo delle L-G

è di orientare il giudizio clinico del medico, ma non di sostituirsi acriticamente ad esso nel singolo caso concreto. Seguirle è utile seppure non sufficiente a dimostrare la correttezza della condotta del medico, come giurisprudenza acclara; giurisprudenza peraltro che evolve in accordo con la legislazione, con nuove sentenze e con il rigetto della Legge 189 su questo punto con rinvio della stessa alla Cassazione (Cassazione, 2013; Tribunale Milano 2013). Per il risarcimento del danno da colpa professionale, la Legge 189 (“Balduzzi”) stabilisce infatti i criteri di regolamentazione delle polizze assicurative per i sanitari e le modalità uniche di determinazione del risarcimento del danno biologico ai sensi degli art.138 e 139 del D.Lgs n. 209/2005. Ciò in ottica di limitazione del temuto ricorso al giudice penale ai casi di colpa grave o dolo dei sanitari, onde contenere indirettamente il fenomeno della medicina difensiva che comporta un aumento oneroso per il SSN delle richieste da parte dei medici di accertamenti diagnostici di dubbia appropriatezza, effettuate principalmente allo scopo di autotutela medico-legale.

2.7 Il fattore economico-gestionale.

In precedente revisione delle L-G si affrontò, favorevolmente, la necessità di impegnarsi in riforme caratterizzate dalla definizione di clinical governance, che prevedevano l'affronto delle patologie sul piano dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e di Protocolli per la Revisione dell'Uso dell'Ospedale (PRUO) e altri principi gestionali in un confronto costruttivo tra il soggetto dell'attività sanitaria – il medico – e le esigenze organizzative e di costi del SSN. Molto di tutto ciò è andato largamente inattuato ed oggi, forse, l'unico punto sul quale le Società Scientifiche possono dare un contributo economico-gestionale può essere l'istituzione di percorsi diagnostico-terapeutici (PDT) che coniughino l'evidenza scientifica delle L-G con un'esperienza clinica pratica rispettosa delle attuali esigenze di controllo della spesa sanitaria.

Alla eterogeneità clinica delle malattie venose e linfatiche corrisponde tuttavia una eterogeneità di modalità assistenziali in cui tali malattie possono essere gestite. Tale complessità è resa ancora più articolata e problematica dai limiti posti da una normativa sempre più in evoluzione, specie sulla spinta economica prodotta dalla crisi generale e della spesa sanitaria in particolare.

Nelle presenti L-G è stata valutata, ogni qualvolta

possibile, una Analisi Economica sulla base di appropriatezza e sostenibilità delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche (costo/efficacia; costo/sicurezza; costo/beneficio), resa peraltro difficile da prassi differenti nelle diverse realtà regionali italiane (quali esempi: rimborsi per materiali di medicazione delle ulcere cutanee; non rimborsabilità per i presidi di compressione, anzi gravati da una elevata IVA; setting chirurgici resi obbligatori per regimi ambulatoriali, intesi come strumento di controllo della spesa, e non più in regime di ricovero o di day-surgery in diverse Regioni; trattamenti domiciliari del tromboembolismo venoso imposti per simili ragioni economiche; ecc).

3. Questa revisione delle L-G 2012 del CIF è presentata in memoriam di Michele Georgiev, flebologo di fama internazionale che ha partecipato appassionatamente alla loro stesura sin dall'origine.

[2] MALATTIA VENOSA CRONICA

DEFINIZIONI. CLASSIFICAZIONE. DIMENSIONI DEL PROBLEMA

La definizione di patologia è importante in patologia venosa cronica, se si considera che le varici degli arti inferiori costituiscono in assoluto una delle manifestazioni cliniche più frequenti dell'uomo. Ma l'attenzione nei secoli ha sempre privilegiato l'aspetto clinico delle varici portando a impiegare definizioni limitative come quella di “dilatazioni saccolari permanenti delle vene, che spesso assumono un andamento tortuoso” (OMS); o quella, più fisiopatologica, di “vena varicosa è una vena permanentemente dilatata con valvole incompetenti e lesioni degenerative della parete venosa comportanti una circolazione venosa anormale” (G. Bassi). In quest'ultima definizione, veniva già prospettato negli anni '60 il concetto più ampio di insufficienza venosa quale malattia venosa cronica (MVC), per cui i caratteri patologici di dilatazione, allungamento, avalvulazione e degenerazione parietale, sono comuni all'intero sistema circolatorio venoso, compresa l'insufficienza di vene profonde e di vene perforanti. Infatti, “il termine varici è stato largamente usato per tanto tempo che è diventato ormai un termine d'uso comune. Sfortunatamente, attira l'attenzione su una delle caratteristiche meno importanti di un vasto gruppo di

malattie che interessano il sistema venoso. I sintomi di insufficienza venosa sono causati da collasso delle pompe venose dell'arto inferiore e da altri più complessi meccanismi patogenetici" (G. Fegan). Sino ad arrivare ad un concetto assai più ampio, basato su nuove conoscenze emodinamiche per cui la malattia riguarda "ogni vena del circolo superficiale che, a flusso e pressione normali, non assicura in permanenza un drenaggio unidirezionale del sangue dai territori da cui essa dipende verso il circolo venoso profondo" (C. Franceschi).

Oggi, considerare le varici quale un capitolo della patologia chirurgica a se stante, come lungamente avvenuto in passato, risulta pertanto erroneo e riduttivo. Infatti, grazie alla moderna tecnologia diagnostica - EcocolorDoppler (ECD), pletismografia, ecc - e descrittiva (computerizzazione dei dati), si è imposta una visione classificativa assai articolata, nota con l'acronimo CEAP che indica i quattro criteri nodali della classificazione stessa: l'aspetto Clinico, il fattore Etiologico, la sede Anatomica, la fisiopatologia, e ne viene meglio definita la nomenclatura. In tal senso il termine malattia (MVC) meglio comprende l'intero spettro di segni e sintomi associati con le classi da C0 (sintomi senza segni) a C6 (Ulcere Venose), mentre i termini "disturbo venoso" e "insufficienza venosa cronica" meglio distinguono rispettivamente le classi iniziali della malattia (C0-2) e le più severe (C3-4-5-6), riconoscendosi che la classe C2, delle varici, in assenza di alterazioni cutanee non sarebbe indicativa di insufficienza venosa cronica (Allegra, 2003; Eklof, 2004; Caggiati, 2005; Eklof, 2009).

La MVC costituisce una condizione clinica assai rilevante sia dal punto di vista epidemiologico sia per le importanti ripercussioni socio-economiche che ne derivano. Nei Paesi occidentali sono ben note le conseguenze della sua elevata prevalenza, i costi dell'iter diagnostico e del programma terapeutico, le significative perdite in ore lavorative e le ripercussioni sulla qualità di vita (Evans, 1999; Carpentier, 2004; Agus, 2010).

La prevalenza attuale della MVC a carico degli arti inferiori è del 10-50% nella popolazione adulta maschile e del 50-55% in quella femminile. La malattia varicosa è presente, clinicamente manifesta, nel 10-33% delle donne e nel 10-20% dei maschi adulti. Fra i diversi studi epidemiologici, ai fini di fornire dati di incidenza pura, appaiono di notevole interesse speculativo quelli prospettici. Pochi inizial-

C clinica	
E etiologia	
A anatomia	
Fisiopatologia	
C = segni clinici	(C 0-6)
a = asintomatico	s = sintomatico
classe 0:	assenza di segni clinici visibili o palpabili di malattia venosa
classe 1:	presenza di teleangiectasie o vene reticolari
classe 2:	presenza di vene varicose
classe 3:	presenza di edema
classe 4:	turbe trofiche di origine venosa: pigmentazione, eczema, ipodermite, atrofia bianca
classe 5:	come classe 4 con ulcere cicatrizzate
classe 6:	come classe 4 con ulcere in fase attiva
E = etiologia	(Ec, Ep, Es)
Ec = congenita	(dalla nascita)
Ep = primitiva	(da causa non identificabile)
Es = secondaria	(post-trombotica, post-traumatica, altre)
A = topografia	(As, d, p)
As = vene superficiali	
Ad = vene profonde	
Ap = vene perforanti	
P = fisiopatologia	(Pr, o)
Pr = reflusso	
Po = ostruzione	
Pr+o = ostruzione + reflusso	

Figura 1. — Classificazione CEAP.

mente furono espressamente dedicati alla MVC. Il più noto è il Framingham Study in cui l'incidenza di varici (comparsa di nuovi casi nell'unità di tempo) è del 2.6% nella donna e dell'1.9% nell'uomo per anno; a due anni le varici colpiscono rispettivamente 39/1000 uomini e 52/1000 donne.

La correlazione fra prevalenza di varici e età è quasi lineare: il 7-35% e il 20-60% rispettivamente degli uomini e delle donne fra i 35 e i 40 anni; dal 15 al 55% degli uomini e dal 40 al 78% delle donne oltre i 60. Le flebopatie e le varici sono rare nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia bambini con familiarità positiva per varici possono sviluppare vene ectasiche ed incontinenti già nell'adolescenza.

Notevoli variazioni circa la prevalenza di varici si osservano negli studi epidemiologici condotti in differenti aree geografiche.

La trasmissibilità ereditaria dei disturbi venosi è discussa. L'incidenza di varici in persone con o senza fattori ereditari trasmissibili varia dal 44 al 65% in presenza dei suddetti fattori vs il 27-53% in loro assenza. Una predisposizione familiare coesiste nell'85% dei portatori di varici vs il 22% di

Per ogni arto inferiore coinvolto	Punteggio da aggiudicare per ogni box della colonna sottostante: 0	Idem: 1	Idem: 2	Idem: 3	Punteggio:
Dolore o altri sintomi (prurito, affaticamento, pesantezza, bruciore, fastidio) di presunta origine venosa	Assente.	Occasionale, senza limitazioni delle normali attività quotidiane	Quotidiano, che interferisce ma senza limitazione delle normali attività quotidiane	Quotidiano con limitazione delle normali attività quotidiane.	Inserire il punteggio con qualifica relativo alla riga: NO=0; Lieve=1; Moderato=2; Severo=3
Vene varicose (diametro ≥ 3 mm in ortostatismo)	Assenti.	Rare, sparpagliate (isolate troncolari o gavoccioli) e/o presenza di corona flebectasica	Confinata alla coscia o al polpaccio.	Estese alla coscia e al polpaccio.	idem
Edema di presunta origine venosa	Assente.	Edema solo alla caviglia e piede.	Esteso al di sopra dei malleoli ma al di sotto del ginocchio	Esteso al ginocchio e al di sopra di questo	idem
Pigmentazione cutanea di presunta origine venosa (non comprende pigmentazione focalizzata sulle varici o dovuta ad altre malattie croniche come vasculiti o porpora)	Assente o focale	Limitata alla regione perimalleolare	Diffusa al di sotto del terzo inferiore di polpaccio.	Ampiamente diffusa al di sopra del terzo inferiore di polpaccio.	idem
Infiammazione (eritema e/o cellulite e/o eczema e/o dermatite)	Assente	Limitata alla regione perimalleolare	Diffusa al di sotto del terzo inferiore di polpaccio.	Ampiamente diffusa al di sopra del terzo inferiore di polpaccio.	idem
Indurimento cutaneo di presunta origine venosa (ricomprende le modificazioni secondarie tissutali inquadabili nell'edema con fibrosi, ipodermite, atrofia bianca, lipodermatosclerosi)	Assente	Limitata alla regione perimalleolare	Diffusa al di sotto del terzo inferiore di polpaccio.	Ampiamente diffusa al di sopra del terzo inferiore di polpaccio.	idem
N° di ulcere attive	0	1	2	≥ 3	idem
Durata massima dell'ulcera attiva,	N/A	<3 mesi	>3 mesi; <1 anno	> 1 anno	idem
Dimensione massima dell'ulcera.	N/A	Diametro < 2 cm	Diametro 2- 6 cm	Diametro > 6 cm	idem
Uso di calza elastocompressiva	No	Intermittente	Quasi tutti i giorni	Ottima aderenza	Idem
				VCSS score =	Sommatoria della colonna

*Il VCSS ha ricevuto una raccomandazione di grado 2B per il monitoraggio nel tempo del paziente con malattia venosa cronica in: - Gloviczki P et al. Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg 2011; 53: 2S-48S.

Altre fonti bibliografiche in:

-Vasquez MA et al. Revision of the Venous Clinical Severity Score: venous outcomes consensus statement: Special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. J Vasc Surg 2010;52:1387-96.

Figura 2. — Revised Venous Clinical Severity Score (VCSS)*.

pazienti senza antecedenti. Tuttavia se molti studi dimostrano una “eredità verticale” pochi al momento ne rivelano una “orizzontale” che potrebbe spiegare un modello genetico (Pistorius, 2003; Serra, 2012).

La MVC colpisce prevalentemente il sesso femminile fino alla quinta-sesta decade, successivamente non si notano significative differenze fra i sessi. Globalmente gli studi epidemiologici evidenziano un rapporto uomo/donna di 1:2-3 sebbene l'importante studio di Basilea di Widmer avesse dimostrato un rapporto di 1:1; probabilmente influenzato da differenti metodiche di studio.

Numerosi studi epidemiologici correlano l'incidenza delle varici con la gravidanza e con il numero dei parti. Esse variano dal 10 al 63% in donne con figli *versus* 4-26% in nullipare. Da 1 a 5 gravidanze comportano un'incidenza di malattia varicosa dell'11-42% con progressione lineare con l'aumento dei parti. La correlazione è ancora più evidente se la donna è già affetta da disturbi venosi. Tuttavia non mancano studi che dissentono negando una relazione fra incidenza di varici e numero di gravidanze.

La relazione fra varici e peso corporeo è stata esaminata da vari autori. Persone in sovrappeso, specie se di sesso femminile e abitanti in aree civilizzate, soffrono maggiormente di MVC e di malattia varicosa rispetto a soggetti di peso normale, dal 25 ad oltre il 70% (in entrambi i sessi) vs il 16-45%.

Sede. Le varici si manifestano abitualmente ad entrambi gli arti inferiori, dal 39 al 76% dei casi.

È ampiamente riconosciuto che alcuni stati occupazionali, particolarmente quelli che obbligano ad un prolungato ortostatismo, si associno con maggiore prevalenza di varici anche se una tale correlazione è estremamente difficile da dimostrare sul piano statistico. Si è esaminata l'incidenza di varici in soggetti occupati in varie professioni, particolarmente in lavoratori dell'industria. Una positiva associazione tra la stazione eretta e le varici è stata dimostrata. Risulta inoltre influente la temperatura del luogo di lavoro.

I molteplici ed indipendenti indicatori di rischio per la comparsa di varici suggeriscono come una reale prevenzione delle varici sia difficile su singoli indicatori epidemiologici. L'ipertensione, il fumo di sigaretta, la stipsi non si sono rivelati fattori di rischio statisticamente significativi e correlabili alla MVC.

Classificazione

È ormai da oltre 15 anni riconosciuta internazionalmente quale classificazione della MVC la classificazione indicata in acronimo CEAP (Clinica, Eziologica, Anatomica, fisiopatologica), acquisita in ogni trattativa a cui si rinvia per approfondimenti. (Figure 1 e 2)

L'edema e la comparsa di lesioni trofiche, l'iperpigmentazione e l'eczema, espressioni di MVC CEAP 4-6 variano dal 3 all'11% della popolazione. Lo sviluppo di nuovi sintomi/anno è circa l'1% per l'edema e lo 0.8% per modeste dermatopatie. D'altra parte sono stati condotti studi epidemiologici che hanno correlato la presenza di sintomi legati alla MVC senza segni obiettivamente corrispondenti alla classe C0 della classificazione CEAP nell'ambito di un più approfondito esame della classe C.

Ulcere venose in fase attiva si ritrovano in circa lo 0.3% della popolazione adulta occidentale e la prevalenza globale di ulcere attive e guarite si attesta sull'1% con sconfinamento oltre il 3% negli ultrasessantenni. La guarigione delle ulcere può essere ritardata od ostacolata dall'appartenenza dei pazienti a classi sociali medio-basse. La prognosi delle ulcere è poco favorevole tendendo esse a guarire in tempi lunghi e a recidivare con grande facilità. Il 50-75% ripara in 4-6 mesi mentre il 20% resta aperto a 24 mesi e l'8% a 5 anni. Se in età lavorativa, il 12.5% dei pazienti ha registrato un prepensionamento.

[3] INDIRIZZI DIAGNOSTICI

Dal primo documento di consenso sulla miglior metodologia diagnostica per la Malattia Venosa Cronica (MVC), che rimane tuttora pietra miliare per l'appropriatezza dei livelli diagnostici in questo campo (Nicolaidis *et al.* 2000), si sono succeduti nell'ultimo decennio altri Documenti internazionali o italiani (Coleridge-Smith, parte I; Cavezzi, parte II; De Maessener, 2011, guidelines SIDV 2012).

Le procedure diagnostiche, riportate di seguito in forma sintetica, rispecchiano quanto pubblicato nelle “Procedure Operative per Indagini Diagnostiche Vascolari” prodotte dalla Società Italiana di Diagnostica Vascolare, recepite anche dal Collegio Italiano di Flebologia e pubblicate revisionate recentemente su International Angiology (guidelines SIDV 2012).

L'Ecocolor Doppler rappresenta oggi l'esame

più utile ed affidabile in corso di diagnostica di II livello, dunque di approfondimento specialistico e/o pre-operatorio (Passariello 2008, guidelines SIDV 2012); il suo utilizzo per diagnosi di I livello dovrebbe essere considerato inappropriato e non costo-beneficio (guidelines SIDV 2012, Gloviczki *et al.* 2012).

Sono tuttavia da considerarsi altre indagini per specifici quesiti, come l'imaging radiologico o le metodiche pletismografiche (Hamdan *et al.* 2012).

Diagnostica strumentale

L'inquadramento diagnostico del paziente con malattia venosa cronica è clinico. Nel corso della visita la valutazione dei flussi e dei reflussi con doppler CW portatile può orientare rispetto alle successive decisioni terapeutiche (CIF 2005).

Gli esami pletismografici quantitativi possono essere utili nello screening della malattia venosa cronica e nella diagnostica dei disturbi di tipo funzionale oltre che nella valutazione degli effetti emodinamici di specifici test (CIF 2005).

La metodologia Ecocolor Doppler (ECD) rappresenta attualmente il mezzo più utile e affidabile per lo studio del sistema venoso degli arti inferiori. Essa raggiunge una sensibilità e un'accuratezza prossime al 100% in tutte le condizioni patologiche sia acute che croniche avvalendosi attualmente dei miglioramenti legati ai software di gestione degli apparati (Power Doppler, bi-flow, seconda armonica, ecc) (Gloviczki *et al.* 2012). Il puro dato morfologico ecografico, che con gli apparati più recenti presenta un potere di risoluzione di 0,3 mm, consente di evidenziare le più fini caratteristiche della parete vascolare e degli apparati valvolari. L'esame, per l'immediatezza con cui avviene l'integrazione tra i dati morfologici e quelli emodinamici, consente di ottenere informazioni non soltanto statiche, ma soprattutto dinamiche in tempi estremamente contenuti (guidelines SIDV 2012).

Refertazione (guidelines SIDV 2012)

La refertazione è il momento chiave della conclusione dell'esame ecocolor Doppler e deve riportare tutte quelle informazioni che contribuiscano a orientare le successive scelte terapeutiche.

I dati inoltre devono essere espressi con linguaggio comune agli addetti ai lavori e in maniera tale da

essere facilmente valutati e monitorati anche in sedi e tempi differenti.

Per la valutazione della malattia venosa cronica lo studio ecocolor Doppler del sistema venoso degli arti inferiori dovrebbe essere eseguito con il paziente in ortostatismo con arto in studio in scarico.

Sistema venoso profondo:

valutazione della pervietà, dei flussi e dei reflussi con misurazione della loro durata a livello femoro-popliteo e distale, se presenti.

Misura dei diametri dei vasi a livello femorale comune, femorale, popliteo.

In caso di riscontro di insufficienza venosa profonda e/o di residui trombotici espressione di possibile sindrome post-trombotica, lo studio dovrebbe essere completato in clinostatismo con manovre di compressione dei vasi interessati e misurazione dello spessore del trombo residuo

Sistema venoso superficiale:

valutazione degli assi safenici -grande e piccola safena- e degli altri assi venosi rilevanti (vena di giacomini, vena di leonardo, collaterali principali) qualora sedi di reflusso

Misurazione dei diametri dei vasi studiati

Valutazione dei reflussi e valutazione della loro durata. Descrizione delle sedi di "scarico" e degli assi venosi coinvolti

Sistema perforante:

descrizione di eventuali perforanti incontinenti e loro localizzazione anatomica con misurazioni delle distanze rispetto alla pianta del piede (Cockett) e rispetto a repere anatomici facilmente individuabili

L'esame ecocolor Doppler di base non deve essere considerato alla stregua di una "mappatura" pre-chirurgica, che deve essere eseguita dall'equipe che eseguirà l'eventuale intervento, ma di orientamento per la valutazione della sede del danno e per le successive indicazioni terapeutiche.

Raccomandazioni

La diagnosi di MVC è clinica, una prima valutazione emodinamica per il suo screening può essere rappresentata dal Doppler CW.

— Grado C IV

L'esame ultrasonoro permette di dimostrare la presenza di un reflusso, identificare la sua origine e seguire l'asse di reflusso in senso cranio-caudale.

— Grado A Ia

La metodica ecocolor Doppler è da riservarsi alla definizione della localizzazione e della morfologia della patologia e come esame di II livello o pre-operatorio.

— Grado A Ia

La Flebografia andrebbe presa in considerazione solo in un ridotto numero di pazienti portatori di anomalie anatomiche, malformazioni o quando vi sia indicazione ad un intervento sul sistema venoso profondo.

— Grado B III

Le pletismografie devono essere considerate test aggiuntivi di tipo quantitativo e a carattere speculativo.

— Grado B Iia

Le indagini rivolte allo studio della microcircolazione hanno indicazioni selettive e prevalentemente di ricerca.

— Grado C IV

[4] PREVENZIONE-RIABILITAZIONE E QUALITÀ DELLA VITA

[4a] PREVENZIONE

E' ormai acquisizione della medicina moderna dedicare adeguati sforzi al mutamento degli stili di vita che mantengano in salute la persona. In flebologia e linfologia, questi devono essere coerenti con la salute del ritorno veno-linfatico, con particolare attenzione alla loro correzione, sia in ottica di contrasto delle forze centrifughe (fattori di rischio derivanti dalla fisiopatologia e dall'epidemiologia) sia di favorire le forze centripete (effetti della fisiologia). Pertanto, nell'approccio alla MVC ed alla stasi linfatica, alla prevenzione primaria diretta a contrastare i fattori di rischio di stasi ed alla prevenzione secondaria basata su impiego di farmaci e compressione (chirurgia selettivamente), dovrà prima essere considerata la cosiddetta prevenzione primordiale, diretta ad implementare il ritorno venoso e linfatico.

— Stili di vita

Il cambiamento di stile di vita appare immediatamente in accordo con le attuali direttive del Ministero della Salute (D.M. 5 marzo 2010) attraverso la "Piattaforma nazionale sull'alimentazione, l'attività fisica e il tabagismo", in attuazione del Programma "Guadagnare salute: rendere facili le scelte salutari" (16 febbraio 2011), impegnato nel consolidamento

dell'approccio innovativo alla salute quale responsabilità non solo del SSN, ma di tutto il Paese – a livello di governo centrale e periferico – per facilitare scelte e comportamenti più sani, adottando appunto stili di vita corretti che consentano di ridurre i fattori di rischio nei confronti di molte malattie, determinante fondamentale per la tutela, la promozione e il recupero della salute, e da cui deriva l'importanza del counselling medico, per una prevenzione primordiale e primaria della MVC.

Norme generali di comportamento per la MVC e la stasi linfatica sono sempre da consigliare e diversi contributi trattatistici sono disponibili (Haid-Fischer, Haid 1988; Agus, 2001; Ramelet, 2008).

— Regole igienico-dietetiche. La necessità di queste è oggi abbastanza nota al pubblico stesso attraverso i media sulla salute, diretta in particolare alla prevenzione. Tuttavia medici di famiglia, farmacisti, infermieri, e gli stessi specialisti dovranno dedicare una parte dell'impostazione terapeutica ad esse, trovando il tempo per convincere i pazienti a seguirle, in questo facilitati dalla disponibilità di schede e schemi prestampati e ben accettati dal paziente, specie se personalizzati da un segno, una annotazione.

— Obesità. La lotta all'obesità, comune a buona parte della medicina, deve essere intesa non solo per gli aspetti derivanti dal sovrappeso, in parte comuni alla stipsi, ma anche quale fattore indipendente di trombosì attraverso meccanismi pro-trombotici connessi (Darvall, 2007).

— Esercizio fisico. Soprattutto a partire dai fattori fisiologici (vis a tergo e vis a fronte, suola venosa plantare [Uhl, 2009] e pompa muscolare), l'esercizio fisico attivo e le norme posturali dovranno essere prescritte con corretta posologia e controindicazioni (Brunner, 1992; Abu-Own, 1994; Ohgi, 1995; Blanchemaison, 2003). Valutazioni cliniche e strumentali con flebodinamometria, pletismografia e tensione transcutanea di ossigeno, dimostrano i vantaggi sulla macro- e micro-circolazione di programmi di training di esercizio fisico (Jünger, 1992) e confermati da RCT (Kan, 2001; Padberg, 2004; Kahn 211). Anche le attività sportive presentano notevole beneficio specie se non ad azione statica (bowling, ecc) o ad aumento della pressione intraddominale (sollevamento pesi, canottaggio, ecc). Meno rilevanti, ma da non proscrivere, attività quali calcio, sci, tennis, pur non particolarmente favorevoli al ritorno venoso e linfatico ed esposte a possibili traumatismi. Si raccomandano come ideali, gli sport ad azione ritmica

sulle pompe venose e sul potenziamento dell'attività respiratoria, quali camminare in piano o in montagna, golf, corsa moderata, bicicletta, nuoto (al quale si aggiunge l'azione idroterapica) (Chanvallon, 1995; Stick, 1992). Riguardo l'uso di calze elastiche in atleti sono in corso studi di valutazione dell'aumento della resistenza e potenza muscolare (Ali, 2010, 2011; Powers, 2012). L'esercizio nella pratica di sport aerobici infine gioca un ruolo favorevole nel carico e profilo dei GAGs rispetto a soggetti sedentari (Contini, 2004).

Un esercizio di entità più limitata, ma benefico in popolazioni di persone prolungatamente sedentarie, è stato raccomandato con uso di foot-movers (Roberts, 1971; Hübner, 1989; Lurie, 2006; Agus, 2006).

Effetto delle temperature. Sono noti gli effetti benefici del freddo su segni e sintomi della MVC; quanto dilatativi del caldo sul sistema venoso. L'esposizione prolungata al sole, rientra in questa seconda possibilità, ma il suo effetto negativo può essere mitigato dall'immersione in acqua.

[4b] QUALITÀ DELLA VITA

Partendo da queste considerazioni e dalle evidenze emerse da studi condotti a larga banda mediante l'utilizzo di questionari sintomatologici a punteggio, consegnati e compilati dai pazienti è emerso che la qualità della vita (Quality of Life, QoL) monitorata in periodi di follow up di alcuni anni, migliora parallelamente al contenimento delle manifestazioni cliniche croniche o post-trombotiche e delle situazioni che possono predisporre a nuovi eventi, facendo uso di compressione elastica associata a farmaci e a misure igienico-dietetiche atte alla modifica degli stili di vita, in particolare quando mirate a contrastare il sovrappeso (van Korlaar, 2003; Kaplan, 2003). Sono ormai acquisite le basi per considerare la QoL tra gli outcomes terapeutici nella MVC. Il primo metodo di misurazione generica, considerato gold standard negli USA ed in Europa, è stato il MOS (Medical Outcomes Study) SF36 (Short Form Health Survey-36) o il Nottingham Health Profile (NHP).

Specifici questionari (Q.) per la MVC - Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Study of Quality of Life (Veines-QoL/Sym), il Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ), lo Aberdeen Varicose Vein Questionnaire (AVVQ) ed il Charing Cross Venous Ulceration Questionnaire (CXVUQ) - sono stati sviluppati a partire dal 1992

con risultati sotto questo aspetto sorprendenti per una malattia spesso sottostimata dalla categoria medica. Essa interferisce profondamente con la vita di ogni giorno del paziente e risulta enfatizzato l'impatto della MVC sulle capacità locomotorie quanto l'efficacia della farmacoterapia.

Anche i pazienti con ulcere venose possono essere valutati con appositi questionari.

Più complessa risulta la valutazione di trial randomizzati controllati e dalla QL sugli esiti della chirurgia. È auspicabile l'uso clinico nei follow-up di Q. per la QoL.

L'utilizzo della terapia compressiva nella prevenzione, cura e profilassi della recidiva dell'ulcera venosa e della sindrome post-trombotica ha dimostrato chiara efficacia clinica ed economica rispetto alla riduzione dei costi per la cura della fase acuta della malattia e delle sue frequenti recidive (Reich-Schupke, 2009; Kahn, 2008). Indagini rivolte ad indagare le conseguenze sulla QoL nei portatori di MVC grave (CEAP 3-4-5) hanno dimostrato risultati significativamente alterati nelle scale relative alla salute fisica ed emotiva con importante impatto socio-economico. Per tali ragioni è auspicabile che il SSN si faccia carico dei costi della terapia compressiva e che questa venga riconosciuta in regime di rimborsabilità almeno per le classi CEAP più avanzate (Andreozzi, 2005; Korn, 2002).

Tali strumenti utilizzati per la valutazione oggettiva della QoL sono da correlarsi alla classificazione CEAP che, nonostante l'accuratezza, non si mostra maneggevole nel valutare modificazioni della MVC negli stadi più avanzati e necessita di essere completata dal Venous Clinical severity Score (VCSS) che attraverso la somma dei vari punteggi permette una più immediata valutazione della gravità dello stadio clinico della MVC (Vasquez, 2010; Glowiczky, 2011). Dalla disamina effettuata, il ricorso ad un cambiamento dello stile di vita che prevenga l'evoluzione della MVC, rimane comunque l'unico punto fermo.

Raccomandazioni

L'analisi dei parametri clinici di valutazione della qualità di vita deve utilizzare criteri psicometrici standard per riproducibilità, validità e accettabilità.

Diversi questionari, generici e specifici, si sono dimostrati di rilievo scientifico anche per la MVC. Grado B Ia

[4 c] RIABILITAZIONE

La “riabilitazione” viene definita come l’insieme degli interventi terapeutici (cure) ed assistenziali (care) che hanno come finalità il recupero (parziale o totale) di abilità compromesse a causa di patologie congenite o acquisite e la valorizzazione delle potenzialità presenti (sensoriali, motorie, psichiche) per consentire e conseguire la migliore inclusione della persona con disabilità nell’ambito della vita familiare e sociale. Per raggiungere un buon livello di efficacia, qualsiasi progetto di riabilitazione deve quindi essere mirato su obiettivi plurimi, capaci di tenere in conto i bisogni della persona, perché l’autonomia raggiungibile nei diversi ambiti possa tradursi in autonomia della persona nel suo complesso e comunque, in un miglioramento della sua qualità di vita (Di Pietro, 2006). Ciò premesso, il tema della riabilitazione presenta alcune caratteristiche che la differenziano dagli altri ambiti della medicina e che nel caso della MVC, risultano fondamentali per gli esiti attesi: in primo luogo un miglioramento della QoL e in secondo luogo il contenimento delle condizioni evolutive. Tali parametri sono:

- la visione globale della persona intesa nella totalità del suo essere e in quanto inserita in una determinata situazione socio-ambientale (età, luogo di residenza, tipo di attività lavorativa, situazione familiare, comorbidità);

- la dilatazione dei tempi terapeutici dal momento della proposta al momento dell’attuazione di essi, dipendendo dal coinvolgimento e motivazione della persona stessa e dalla disponibilità di centri vicini (ricerca di un centro specializzato, liste di attesa, costi, consenso e capacità di partecipazione del paziente);

- il numero di persone coinvolte nel trattamento riabilitativo (paziente, medico, fisioterapista, famiglia);

- la non universale prevedibilità dei risultati per la diversità delle condizioni anatomiche, fisiopatologiche e terapeutiche preesistenti tra un paziente flebopatico e l’altro e a seguire la difficoltà di metodi di quantificazione degli effetti conseguiti.

Fisioterapia

La correzione di anomalie funzionali con metodi fisici trova diverse opzioni basate oggi su prove di

efficacia che ne fanno raccomandare la diffusione. Il protocollo terapeutico della riabilitazione fisica del paziente flebopatico è di tipo complesso: viene impostato dallo specialista in base alle condizioni generali del paziente e al tipo di reflusso che caratterizza il grado di insufficienza venosa completato da un programma di attività fisica domiciliare coadiuvato da norme dietetico-comportamentali con controlli sanitari cadenzati.

Già i programmi di declivoterapia costituiscono allo stesso tempo momento di prevenzione/stile di vita e fase di riabilitazione, ma rimane un provvedimento isolato se non inserito in un corredo di indicazioni comprensibili e attuabili dal paziente (Abu-Own, 1994).

Per i protocolli di training fisico si riconosce una efficacia rilevata da studi clinici osservazionali, da RCT e da review nella cura dell’edema flebostatico e della sindrome post-trombotica (Padberg, 2004; Kahn, 2008; Kahn, 2011). In genere consistono di 2 momenti: la ginnastica ventilatoria toraco-diaframmatica e esercizi di tipo isotonico, dei quali si potenziano gli effetti se eseguiti indossando bendaggi o tutori elastici (Riccioni, 2008). Tali esercizi devono garantire non solo il drenaggio venoso dal distretto superficiale a quello profondo ma anche l’assunzione di un miglior tono muscolare che mantenga il drenaggio venoso in modo permanente e soprattutto migliori il trofismo tessutale mediante l’eliminazione dei prodotti del catabolismo cellulare attraverso l’ottimizzazione dei processi ossidativi locali. Gli esercizi fisici adatti alla riabilitazione vascolare venosa prevedono l’attività dei muscoli anteriori e posteriori di coscia e gamba al fine di attivare una sorta di pompa compartimentale degli arti inferiori con funzioni distrettuali a seconda del gruppo muscolare interessato dall’esercizio stesso (Sarcinella, 2013). Ciò al fine di garantire una spremitura continua del circolo venoso superficiale in quello profondo e una progressione centripeta del flusso venoso.

Drenaggio veno-linfatico manuale

Sicuramente una delle metodiche massoterapiche più diffuse e collaudate per tutte le forme di flebolinfostasi, il drenaggio linfatico manuale o linfo-drenaggio fu introdotto da E. Vodder nel 1936. Ripreso in tempi recenti con codificazione dell’uso attuale (Leduc, 1978; Földi, 1993) e dalla stessa scuola di Vodder (Viñas, 1993).

Il drenaggio venoso trova indicazione nel trattamento della MVC e si propone di ripristinare un gradiente pressorio fisiologico tra interstizio-capillare-vene superficiali-vene profonde mediante delle manovre di pressioni manuali ritmiche al di sopra delle zone di confluenza, le giunzioni venose superficiale-profondo; nel momento del rilascio si crea una fonte aspirante dal sifone nei confronti dei vasi adesso afferenti. Il fine è quello di svuotare la rete venosa superficiale in quella profonda (Garde, 1992; Thomson, 1994). Pochi dati sono disponibili in letteratura riguardo la pratica di questo trattamento, di cui si segnala la carenza di personale specializzato all'esecuzione di esso, anche se più studiato per il linfedema dell'arto superiore (post-mastectomia).

Sul piano tecnico il concetto dell'azione meccanica si basa sull'armonico spostamento di liquidi e soluti interstiziali attraverso i capillari linfatici verso i gangli o pozzi di drenaggio principali.

La ritmicità e la fluidità dei movimenti dell'esecutore sono fondamentali e devono rispettare e potenziare le capacità fisiologiche di smaltimento idrico dei tessuti trattati; è quindi importante valutare ogni distretto anatomico nella sua globalità imprimendo forza e coordinazione al gesto manuale compressivo.

Le sensazioni di benessere immediato indicano una buona esecuzione tecnica del massaggio la cui efficacia è certo dipendente dall'esperienza e dalla capacità manuale dell'esecutore. I risultati sono attestati dall'immediata diminuzione della circonferenza dell'arto e da studi mediante linfoscintigrafia indiretta.

In Germania, il trattamento fisioterapico dei linfediemi basato sul linfodrenaggio, è stato definito come KPE (Komplexe Physikalische Entstauungstherapie), che si potrebbe tradurre come "Trattamento Fisioterapico Multifattoriale di Decongestionamento" (Földi, 1993).

Pressoterapia

E' una tecnica meccanica di drenaggio linfo-venoso ampiamente dimostrata e documentata. In presenza di flebedema il circolo linfatico appare congestionato da un carico idrico e di molecole proteiche proveniente dal distretto venoso compromesso. Gli effetti dimostrati sono da una punto di vista sistemico, l'incremento del flusso ematico (utile soprattutto in casi di immobilità prolungata), e da un punto di vista distrettuale, la diminuzione dello stato di ipercoagulabilità mediante la promozione dell'attivi-

tà fibrinolitica. Avendo un effetto preminente sullo spostamento dell'accumulo liquido e meno di quello macromolecolare, risulta particolarmente efficace se eseguita previo allestimento di un bendaggio multistrato. La sua efficacia è dimostrata da anni in vari studi di tipo controllato (Hartmann, 1997).

Correzione dei difetti di appoggio con idonei plantari

Nonostante sin dal 1929 K.W. Fischer avesse creato un plantare flebologico per alleggerire il carico abnorme sulla pianta del piede, correggendo i vizi dinamici della marcia ed insieme ottenendo regressione di sintomatologie dolorose, per lungo tempo non sono stati sufficientemente noti i benefici del plantare per la MVC (Fischer, 1929). Oggi esiste una più larga esperienza pratica clinica e scientifica (Fusco, 2000).

Valutazione degli esiti

L'efficacia dei protocolli riabilitativi in flebologia è stata dimostrata attraverso varie metodiche: fotoplethismografia, reografia all'infrarosso, misurazione della pressione venosa, ecodoppler. E' stato inoltre proposto lo studio goniometrico della motilità della caviglia (Range of Motion, ROM) come indice di variazione dell'emodinamica venosa in funzione di un'alterazione correlabile ad una inadeguato drenaggio venoso in senso centripeto conseguente a fenomeni di scorretta mobilità articolare del piede, in particolare della caviglia. E' stato dimostrato che la gravità del reflusso, ostruzione o entrambi nella malattia venosa non è sufficiente a produrre una insufficienza venosa cronica e che il ROM diminuisce significativamente con l'aumento della classe C CEAP: quindi più sintomatica è la MVC meno efficiente è il ROM della caviglia, proponendosi l'inclusione nella CEAP del ROM, che ha mostrato come negli stadi C5-C6 essa è quasi nulla, aggravata da dolore ed edema. Allo stesso modo un incremento del ROM si è visto dopo performance fisica con esercizi atti a stimolare la pompa muscolare del polpaccio (Maduro-Maytin, 2009). Andersen aveva dimostrato che una variazione di 1,5 cm nell'asse di rotazione della caviglia corrisponde a una variazione della articolazione della caviglia dell'8,3% per un movimento estensorio; quindi un piccolo spostamento funzionale, può avere un importante effetto emodinamico (Andersen, 1996). I training consigliati prevedono una prima fase di esercizi in scarico,

quindi dorso flessione-estensione del piede, esercizi di rafforzamento isometrici, esercizi di contrasto ad una resistenza, che possono essere anche espletati con macchinari. Pertanto nel protocollo di riabilitazione vascolare deve essere aperta anche una finestra sulla rieducazione motoria del distretto articolare relativo oltreché manualmente anche con altre metodiche meccaniche a finalità riabilitative: termoterapia, ultrasuoni, stimolazione elettrica muscolare e neurologica, raggi infrarossi.

Raccomandazioni

Esperienze cliniche diffuse e i più recenti studi clinici e strumentali confermano l'efficacia di norme generali di comportamento, della fisioterapia e del drenaggio venolinfatico manuale.

Grado B1b

[4d] TERMALISMO

L'azione benefica dell'acqua sulla stasi venosa e linfatica degli arti è ben nota ed empiricamente usata da sempre dagli stessi pazienti. Essa però, nelle sue varie forme necessita di precise indicazioni e posologie terapeutiche (onde evitare controindicazioni e complicanze). In generale, i trattamenti a casa, in località di mare o termali, si basano sugli effetti della pressione idrostatica, sulla temperatura del bagno e sulla costituzione chimica dell'acqua per l'effetto medicamentoso dei Sali (Gualtierotti, 1992; Lapilli, 1988; Lacroix, 1997).

L'azione terapeutica si svolge attraverso due meccanismi di azione:

— aspecifico, o idroterapico in senso lato, consistente nella utilizzazione delle proprietà fisiche che le acque possono offrire: temperatura; pressione idrostatica; movimento: attivo e/o passivo;

— specifico, o crenoterapico propriamente detto, legato alle caratteristiche chimico-fisiche dell'acqua utilizzata: sali minerali; oligoelementi, termalità, concentrazione.

Se da un punto di vista fisico l'impiego di qualsiasi acqua minerale può essere di giovamento, dal punto di vista chimico solo alcuni tipi di acque presentano precise indicazioni nel trattamento e riabilitazione dell'insufficienza venosa e linfatica cronica (Tabella I).

La terapia termale può essere effettuata in qualsiasi momento dell'anno. Se possibile, sarebbe indicato

TABELLA I

— <i>Acque termali indicate in angiologia.</i>	Vengono evidenziate quelle utilizzate per scopi preventivo-terapeutico-riabilitativi dell'insufficienza venosa e linfatica.
— <i>Salsobromoiodiche</i>	Azione disimbibente sui tessuti edematosi
— <i>Sulfuree</i>	Azione antiinfiammatoria
— <i>Arsenicali ferruginose</i>	Azione tonica, stimolante ed antistress
— <i>Solfato calciche</i>	Stimolano la contrattilità venosa
— <i>Radioattive</i>	Azione sedativa, analgesica e antispastica
— <i>Carboniche</i>	Azione tonificante

compiere due cicli all'anno di crenoterapia, preferibilmente in autunno e primavera, comunque con un intervallo tra di essi di almeno tre mesi.

Perché il trattamento espliciti le sue potenzialità terapeutiche, ogni ciclo di terapia dovrebbe durare almeno tre settimane, non è consigliabile un periodo inferiore alle due settimane. A fianco di una esperienza internazionale consolidata, lentamente si rendono disponibili studi controllati sugli effetti del termalismo in flebo-linfologia (Ernst, 1982; Ippolito, 2007).

Protocolli per la riabilitazione flebologica in ambiente termale sono svolti in centri pubblici convenzionati o in strutture private localizzati vicini alle fonti benefiche. Nonostante questi, in campo vascolare, con particolare riguardo a quello flebologico, non sono disponibili sufficienti studi e per tale motivo, sotto il patrocinio del Ministero della Salute, è stato istituito un gruppo di studio su Riabilitazione e Termalismo che lavorerà in sinergia con l'Istituto Superiore di Sanità per la predisposizione di apposite linee guida sull'argomento, in funzione anche dell'impatto socio-sanitario che esso riveste (INAIL, 2012).

Raccomandazioni

La terapia/riabilitazione della MVC, espletata in Centri e località con modalità idonee ha mostrato la sua efficacia anche in studi controllati.

Grado B1b

[5] TERAPIA MEDICA

Terapia farmacologica

L'eziopatogenesi della MVC ha assunto negli ultimi anni contorni più netti e meglio definiti, le cause del danno valvolare sono tali da considerarsi ancora oggetto di indagine, e diverse teorie, alternative a questa, sono state avanzate. La disfunzione valvolare causa il reflusso, è stata per molto tempo considerata la più accreditata causa della MVC (Bergan, 2006; Meissner, 2007). Ma questa ipotesi è stata messa in discussione di recente, e le prove sembrano dimostrare che la preesistente debolezza nella parete del vaso, producendo la dilatazione determina secondariamente l'incontinenza valvolare (Burnand, 2009; Lim, 2009).

Studi istologici ed ultrastrutturali su vene varicose hanno evidenziato cambiamenti strutturali nella parete venosa quali iperplasia intima e aree di ipertrofia con aumento del collagene contenuto nella tonaca media, ipotrofia e riduzione di cellule muscolari lisce con degradazione delle proteine della matrice extracellulare, causata da una serie di enzimi proteolitici incluse le metalloproteasi della matrice (MMPs), la cui attività è inibita da inibitori tissutali delle MMPs (TIMPs) (Lim, 2009). Squilibri tra MMP e TIMP sono stati osservati in pazienti affetti da varici. Le cause di tali cambiamenti strutturali nella parete venosa rimangono poco chiari, anche se gli eventi infiammatori della parete venosa e delle valvole sono da considerarsi come "primum movens" (Bergan, 2006). L'infiammazione potrebbe pertanto essere la chiave di lettura del rimodellamento della parete venosa, dell'insufficienza valvolare e della successiva ipertensione (Raffetto, 2008; Bergan, 2008). Vari tipi di mediatori dell'infiammazione e fattori di crescita vengono rilasciati, tra cui molecole di adesione delle cellule vascolari (VCAM-1), di adesione intercellulare (ICAM-1), fattori modificanti la crescita (TGF- β 1), fattori di crescita beta dei fibroblasti (FGF- β 1) e fattori di crescita vascolare endoteliale (VEGF). Una volta avviato il danneggiamento valvolare venoso, tale meccanismo si autoalimenta, aggravando l'ipertensione venosa, e l'alterazione del flusso venoso che ne consegue è ulteriore causa di infiammazione. Come risultato, il reflusso può verificarsi nel sistema venoso superficiale o profondo o in entrambi (Eberhardt, 2005). Una teoria sostiene che l'infiammazione aprirebbe gli spazi tra le cellule

endoteliali attraverso un meccanismo che coinvolge VEGF, ossido nitrico sintetasi (NOS) e la contrazione di filamenti di actina e miosina che sono presenti nelle cellule endoteliali, aumentando notevolmente la permeabilità capillare per fluidi, macromolecole con stravasamento di globuli rossi. Ne consegue un loro flusso nello spazio interstiziale con formazione di edema (Boisseau, 2007). Si ipotizza oggi che l'ulcera, punto di arrivo dell'ipertensione venosa cronica, è il risultato finale dello stravasamento nell'interstizio di macromolecole, quali fibrinogeno, macroglobuline, e globuli rossi. Questi, sono potenti fattori chemiotattici e presumibilmente innescano il segnale iniziale della cascata infiammatoria, che provoca l'attivazione dei leucociti e la loro migrazione nel derma con conseguente fibrosi dermica. Uno degli eventi patologici è un aumento del TGF- β 1 che viene rilasciato dai macrofagi e mastociti o autoprodotta da fibroblasti dermici. Un aumento TGF- β 1 provoca uno squilibrio nel rimodellamento tissutale, che si traduce in una maggiore sintesi del collagene e colpendo MMPs nonché TIMPs. Lo squilibrio delle MMPs e la loro regolazione può causare o contribuire alla formazione dell'ulcera venosa (Pappas, 2009).

La moderna terapia farmacologica della MVC deve oggi rivolgersi quindi, specificatamente all'eziopatogenesi primaria soprattutto alle luce dei nuovi orientamenti fisiopatologici.

I farmaci flebotropi, nella più moderna accezione comprendente molteplici potenziali targets d'azione, sono prodotti d'origine naturale, seminaturale e prodotti sintetici, taluni con più principi attivi associati per migliorarne l'efficacia. La maggiore parte di questi prodotti appartiene alla famiglia dei flavonoidi che è ricca di 600-800 sostanze ben identificate e che sono raggruppate da Geissman e Hinreiner sotto il nome di flavonoidi, polifenoli vegetali con una struttura chimica del flavone cui nel 1955, per decisione della Accademia delle Scienze di New York, venne dato il nome "bioflavonoidi".

La terapia farmacologica deve essere considerata in tutti gli stadi della malattia, e non deve essere considerata come alternativa ad altri trattamenti (chirurgici, endovascolari, compressivi), ma deve piuttosto essere considerata fin dai primi stadi della malattia (già nella classe C0), utilizzando sostanze di provata efficacia clinica che vadano ad agire sui diversi target d'azione responsabili delle alterazioni venose, dei sintomi e dell'evoluzione clinica della MVC:

- ridotto tono venoso;
- stasi del microcircolo;
- ridotto drenaggio linfatico;
- aumento della permeabilità capillare;
- infiammazione delle vene e delle valvole venose;
- depressione del reflusso venoarteriolare e del disturbo della vasomozione;
- cuffia di fibrina pericapillare;
- ridotta fibrinolisi e aumento del plasminogeno plasmatico.

Gli effetti dei farmaci flebotropi sui parametri fisiologici quali tono venoso, emodinamica venosa, permeabilità capillare, drenaggio linfatico, infiammazione, possono essere valutati con vari metodi della diagnostica flebologica preferibilmente non invasiva, tuttavia il principale strumento per la valutazione degli effetti clinici di un farmaco flebotropo è dato dal trial clinico ben condotto con soddisfacenti requisiti su base clinica, scientifica ed etica. Il trial deve essere randomizzato, possibilmente doppio cieco, con adeguata forza per provare a rispondere a domande ben definite che corrispondano allo stato di malattia: la recente classificazione CEAP permette l'uso del medesimo sistema a score dei quadri clinici prima e dopo trattamento. Devono essere considerati i sintomi, i segni e la qualità della vita.

L'efficacia su tali differenti outcomes può essere ottenuta da farmaci che pur a diversa struttura chimica hanno la stessa indicazione clinica. La classificazione ATC definisce i farmaci flebotropi come "antivaricosi sistemici", prevalentemente a base di bioflavonoidi distinguendoli dagli "antivaricosi topici".

L'efficacia clinica sui sintomi (senso di peso, dolore, parestesie, sensazione di caldo e bruciore, crampi notturni, tensione, affaticamento, gambe irrequiete) è da sempre comprovata da livelli di evidenza III, IV, V, ma sono oggi disponibili studi di livello I-II su specifici farmaci.

Il principio per l'uso di farmaci flebotropi è stato quello di migliorare il tono venoso e permeabilità capillare, sebbene un preciso meccanismo di azione della maggior parte di questi farmaci è sconosciuta (LG CIF, 2005). Riguardo gli effetti sulle classi cliniche della CEAP, i farmaci flebotropi vengono somministrati in tutti gli stadi della MVC per ridurre i sintomi (senso di peso, dolore, parestesie, sensazione di calore e bruciore, crampi notturni, prurito),

con diversi gradi di evidenza. Anche l'efficacia clinica sul principale segno e target sintomatico rilevante della MVC come l'edema.

I farmaci flebotropi possono essere classificati in 5 categorie principali, vale a dire benzopironi, saponine, estratti vegetali, GAGs e farmaci sintetici (Tabella II).

Gli Alfa-benzopironi includono principalmente la cumarina. Questo farmaco è stato ampiamente utilizzato nel trattamento del linfedema, ma il suo uso è attualmente limitato a causa della sua epatotossicità a dosi elevate.

I Gamma-benzopironi sono un altro sottogruppo, anche chiamati flavonoidi. In questo ampio gruppo di antiossidanti, la diosmina e la sua derivata, frazione flavonoica purificata micronizzata, associata ad esperidina (FFMP), e le rutosidee (oxerutina, troxerutina) e le proantocianidine sono utilizzati nel trattamento di edema e sintomi della MVC.

Le Saponine sono estratti di semi di ippocastano, che contengono escina, ed estratti di *Ruscus*, che sono formate da ruscogenina, ed anche da flavonoidi.

I glucosaminoglicani (GAGs) sono sostanze eparinoidi derivanti dalla parete vascolare con effetti antitrombotici e fibrinolitici. Il sulodexide e i mesoglicani, hanno un ruolo centrale nell'interruzione con la cascata infiammatoria in corso di MVC.

Sono infine da considerarsi i prodotti di sintesi rappresentati da Aminaftone, Calcio Dobesilato e Pentossifillina, quest'ultimo unicamente utilizzato in flebologia nel trattamento delle ulcere venose.

Analiticamente, i principali farmaci hanno le seguenti caratteristiche ed evidenze: la FFFPM, intesa come Frazione Flavonoica Purificata Micronizzata costituita dal 90% di diosmina e 10% di flavonoidi espressi come esperidina, diosmetina, linarina, iso-roifolina, aumenta il tono venoso in modo significativamente maggiore rispetto a rutina e superiore a troxerutina, prolungando l'attività della noradrenalina (Perrin, 2011). Non ultimo, il ruolo del sistema linfatico nello scompenso veno-linfatico della MVC dove sono presenti in letteratura evidenze per pochi farmaci. FFFPM ha dimostrato, mediante microlinfografia, l'aumento della funzionalità linfatica mediante il miglior drenaggio del flusso linfatico e l'aumento del numero di vasi linfatici (Nicolaides, 2008). Le evidenze più recenti, su un ruolo fondamentale dell'infiammazione nel determinismo dei danni, sia di parete che valvolari nella MVC, con un possibile ruolo per il trattamento farmacologico, è stata par-

TABELLA II. — *Farmaci flebotropi principali (Modificata da Ramelet AA, 2005).*

G Gruppo	Sostanza	Origine
Benzopyrones Alpha- benzopyrones	Cumarina	Melilotus officinalis L Asperula odorata L
Gamma- benzopyrones (flavonoids)	Diosmina	Citrus spp. Sophora japonica L. Citrus spp.
	Frazione Flavonoica Purificata micronizzata (FFPM) Rutina e rutosidi O-(β -hydroxyethyl) rutosides (troxerutin, oxerutins)	Sophora japonica L Eucalyptus spp Fagopyrum esculentum Moench
Saponine Saponine	Escina	Aesculus Hippocastanum.L Ruscus aculeatus L.
Altri estratti da piante Altri estratti da piante	Estratto di Ruscus Antocianosidi Proantocianidine (oligomeri)	Vaccinium myrtilus L. Vitis vinifera Pinus maritima Picnogenolo Ginkgo biloba Ginkgo biloba L.
Prodotti di Estrazione Animale Glucosaminoglicani	Soludexide Mesoglicani	da mucosa porcina da mucosa porcina
Prodotti di Sintesi	Calcio dobesilato Aminaftone Pentossifillina	Sintesi Sintesi Sintes

ticolarmente studiata con l'impiego di Diosmina - Esperidina (Bergan, 2008; Nicolaides, 2008). La FFPM ha mostrato un effetto antinfiammatorio in condizioni di ipertensione venosa, come quella che si verifica nella MVC e riducendo le interazioni leucociti- endotelio ed i livelli di ICAM-1 e VCAM-1 nell'uomo (Pascarella, 2009; Perrin, 2011).

La FFPM ha evidenze in tutti gli stadi della MVC e ha dimostrato di essere significativamente più efficace della diosmina non micronizzata nella riduzione dei principali sintomi e segni. Una recente meta-analisi sull'impatto dei principali flebotropi sulla riduzione, ha messo in evidenza come la Diosmina - Esperidina ha portato ad una significativa riduzione dell'edema rispetto agli estratti di rusco, all'idrossietilrutoside e alla diosmina da sola (Allaert, 2012; Nicolaides, 2008). Infine, nei pazienti con ulcere venose, la FFPM ha dimostrato di ridurre il tempo di guarigione in combinazione con la terapia compressiva (Coleridge Smith, 2005). Oltre che l'effetto su sintomi e segni di malattia la valutazione della QoL risulta importante. Sulla QoL, utilizzando l'originale questionario specifico per la MVC, noto

come CIVIQ, lo studio RELIEF ha fornito importanti informazioni sugli aspetti epidemiologici e clinici della MVC in un rilevante numero di paesi dell'UE, confermando come l'impiego di FFPM comportasse miglioramento di tutti i sintomi micro- circolatori, non correlati cioè a importante reflusso venoso (dolore, senso di gonfiore, crampi), e con miglioramento dell'edema sia in presenza che in assenza di reflusso venoso (Jantet, 2002).

Studi clinici osservazionali non controllati ma su vaste popolazioni di pazienti affetti da MVC e trattati con chirurgia ablativa o con scleroterapia tradizionale in associazione a Diosmina-Esperidina hanno dimostrato un miglioramento della qualità di vita dei pazienti ed un migliore outcome (Launois 2010; Allaert 2010).

Gli idrossietil-rutosidi (oxerutina) agiscono bloccando l'inattivazione della noradrenalina e gli estratti di rusco sono agonisti dei recettori α -1 adrenergici venosi. L'oxerutina esercita un effetto inibitorio sulla permeabilità capillare, riducendo l'edema periferico tipico di condizioni quali la MVC o la stasi venolinfatica. In ambiente lattacidotico l'oxerutina atte-

nua la deformabilità della membrana eritrocitaria, modulandone la flessibilità, ed inibisce nelle vene ipossiche l'adesione dei neutrofilii e delle piastrine. I componenti di oxerutina, inoltre, sono dei potenti scavenger dei radicali idrossilici e possono inibire la perossidazione microsomiale lipidica, agendo sia sulla via lipossigenasica che su quella ciclossigenasica. In tal senso l'attività antiossidante e anti-edemigena dell'oxerutina consente quindi di migliorare il tono venoso attraverso il miglioramento delle microcircolazione e del flusso ematico capillare (Gasbarro, 2008). La terapia con oxerutina migliora significativamente il tempo di riempimento venoso, la pressione parziale di ossigeno transcutanea (TcPo₂) e la capacità venosa. In tal senso l'associazione tra la terapia orale sistemica e quella topica percutanea, rappresenta attualmente un ulteriore beneficio nel trattamento della MVC e delle problematiche correlate come la QoL e la riduzione della disabilità (Agus, 2008; Belcaro, 2008). Un miglioramento dei parametri di QoL, misurato con questionari validati, è stato rilevato anche con l'impiego di oxerutina in uno studio randomizzato (Cesarone, 2006). Riguardo l'escina una review su 17 studi clinici randomizzati e controllati ha evidenziato che estratto di ippocastano (escina) si è dimostrato efficace per ridurre l'edema e il dolore (Martinez, 2005).

Il sulodexide, (glicosaminoglicano costituito da 80% di eparina a medio-basso peso molecolare e 20% di dermatansolfato) è un farmaco vasoattivo con proprietà antitrombotiche e profibrinolitiche che svolge una fisiologica attività di protezione del microcircolo vascolare (Lasierra-Cirujeda, 2010; Mattana, 2012); sempre in relazione alla dimostrazione del ruolo chiave dell'infiammazione vascolare indotta dalla ipertensione venosa e dalla conseguente perdita dei GAGs di parete, nella genesi e nella progressione della MVC. In particolare sono stati ampiamente documentati gli effetti consistenti che la degradazione della matrice extracellulare indotta dalle MMPs può provocare nel rimodellamento significativo degenerativo e strutturale della parete venosa e in particolare valvolare che in associazione alla diretta azione delle MMPs sulla riduzione della capacità contrattile delle cellule muscolari lisce, determina dilatazione venosa e disfunzione valvolare (Raffetto, 2008; Mannello, 2011). Negli ultimi anni, sempre maggiori evidenze sperimentali hanno dimostrato come il sulodexide vanta anche proprietà antinfiammatorie grazie alla capacità di modulare numerosi marker infiammatori

vascolari come IL1 β , IL6, IL8, il TNF α od TGF β 1 ed in particolare le MMP-9 (Mannello, 2012). Tali evidenze sul meccanismo d'azione confermano il razionale d'uso del farmaco in questa patologia come già clinicamente dimostrato in precedenti studi clinici come quello eseguito in una coorte di 476 pazienti con varici nella MVC primaria e secondaria, in cui il trattamento con sulodexide per 60 giorni dimostrava di migliorare significativamente segni e sintomi, tra cui pesantezza degli arti, parestesie, edema, dolore e crampi, con una riduzione significativa dell'ipertensione venosa misurata con metodo ultrasonografico (Lasierra-Cirujeda, 2010). Una review sistematica (Andreozzi, 2012) ha identificato studi randomizzati controllati, condotti su un totale di 488 pazienti, che hanno confrontato soludexide orale più compressione con la sola terapia compressiva nel trattamento delle ulcere venose degli arti inferiori. Anche le conclusioni di questa review sostengono la grande efficacia di sulodexide più compressione *versus* la sola compressione (Nelson, 2008). Va altresì segnalata la serie di studi in tal senso con l'impiego di sulodexide in stadi avanzati della MVC, segnatamente nella sindrome post-trombotica.

Il mesoglicano ha dimostrato, in un lavoro condotto in doppio cieco randomizzato, la capacità di migliorare l'edema in pazienti affetti da patologia ortopedica ed in differenti setting della malattia venosa come l'accelerazione della guarigione dell'ulcera venosa (Villani, 2008 Tufano, 2010). Uno studio clinico condotto su 1559 pazienti in classi da 2 a 6 della CEAP, dopo 30 giorni di terapia con mesoglicano ha dimostrato un significativo miglioramento clinico utilizzando il questionario SF36, dell'edema e dei disturbi trofici come la iperpigmentazione e l'eczema (Allegra, 2011).

L'effetto della pentossifillina nella guarigione dell'ulcera è stata studiata, non recentemente, in un RCT in doppio cieco, controllato con placebo, ove la completa guarigione delle ulcere venose è stata osservata nel 64% dei pazienti trattati con pentossifillina e nel 53% dei pazienti trattati con placebo (Dale *et al.*). Tuttavia, la differenza non era statisticamente significativa. In un altro RCT, è stato esaminato l'effetto della pentossifillina nella guarigione delle ulcere in 133 pazienti che si è rivelata viceversa efficace per accelerare la guarigione delle ulcere (Falanga *et al.*). Nel più recente studio randomizzato, l'uso della pentossifillina associata ad una compressione ha aumentato significativamente le percentuali di guarigione

gione delle ulcere con una migliore QoL di vita dei pazienti (Nelson, 2007), dati confermati da una review della Cochrane (Jull, 2007).

Il calcio dobesilato aumenta il drenaggio linfatico (Martinez-Zapata, 2008).

Studi clinici anche recenti, infine, confermano come la cumarina migliora il flusso linfatico e riduce l'edema stimolando la proteolisi (Perrin, 2011). Tra i farmaci di derivazione sintetica Aminaftone ha dimostrato efficacia nel controllo dell'edema ciclico idiopatico (Pereira de Godoy, 2011)

Raccomandazioni

Si consiglia l'uso di farmaci flebotropi (FFPM, oxerutina, sulodexide, escina) per i pazienti con dolore e gonfiore a causa di malattia venosa cronica.

GRADO B1B

Suggeriamo l'uso della pentossifillina, FFPM, mesoglicano e sulodexide, in combinazione con la compressione, per accelerare la guarigione delle ulcere venose.

GRADO B1B

Studi clinici osservazionali non controllati ma su vaste popolazioni di pazienti affetti da MVC e trattati con chirurgia ablativa o con scleroterapia tradizionale in associazione ad 1 gr di FFPM hanno dimostrato un miglioramento della qualità di vita ed un miglior outcome dei pazienti in trattamento.

GRADO C111

Integratori alimentari

Deve essere considerato il sempre maggior uso da parte della popolazione, di integratori alimentari anche in flebologia. Da qualche anno, infatti, in Italia sono state introdotte "sostanze" cui viene attribuita nell'etichettatura una non specifica azione capillarotropica e/o flebotropa. Essendo la più parte di questi prodotti composti da flavonoidi estrattivi, si è creata confusione nella classe medica e nella clientela acquirente, tra farmaci estrattivi a base di flavonoidi, fitoterapici, prodotti di erboristeria e alimenti o integratori alimentari. Per raccapazzarsi, nella "buona pratica clinica" sarebbe necessario soffermarsi diffusamente sui significati reali dei termini, e conoscere le diverse situazioni di commercializzazione nell'ambito dell'UE. In materia di pubblicità, si definiscono gli integratori alimentari, coadiutori fisiologici e "non-curativi" e si mette in

guardia dagli abusi: "L'etichettatura, la presentazione e la pubblicità dei prodotti alimentari non devono essere tali da indurre ad attribuire al prodotto proprietà atte a prevenire, curare o guarire malattie umane, né accennare a tali proprietà che non possiede" (Ministero della Salute italiano, DM 109 del 27/01/1992).

Gli integratori alimentari sono assoggettati al DLg 111 del 27/01/1992 per tale motivo il Ministero della Salute italiano sottopone dal 2002 ad una azione di controllo la produzione e l'indicazione d'uso "salutistico" priva di finalità proprie del medicinale quale quella terapeutica. Il settore degli integratori alimentari è regolamentato a livello europeo dalla Direttiva 2002/46/CE del 10 giugno 2002. In Italia la Direttiva è stata recepita e attuata con il Decreto legislativo n. 169 del 21 maggio 2004, che ha normato il ruolo e la finalizzazione degli integratori alimentari parallelamente alla profonda evoluzione che si è andata affermando in questo settore.

Gli integratori si distinguono dai farmaci soprattutto per la funzione: in particolare nel medicinale sono riportate le indicazioni terapeutiche, cioè le malattie per le quali è possibile utilizzarlo, sia nell'ambito della cura che della prevenzione, per l'alimento qualsiasi indicazione in tal senso è invece vietata. Come conseguenza dell'evoluzione normativa indicata, si evidenzia che i prodotti con ingredienti di tipo "erboristico" di preparazione industriale, se assoggettati alla legislazione alimentare per una valenza salutistica e non terapeutica, ricadono all'interno degli integratori (Arnoldi, 2013).

Le liste degli estratti vegetali impiegabili e non impiegabili negli integratori alimentari disciplinati dal Ministero della Salute (GU, DLg 9 luglio 2012) sono reperibili nel sito del Ministero della Salute (www.salute.gov.it/alimentiParticolariIntegratori/paginaInternaMenuAlimentiParticolariIntegratori.jsp?id=1424&menu=integratori). Gli Elenchi delle sostanze e delle piante, ammesse e non ammesse, vengono aggiornati periodicamente. È stato inoltre precisato che "che i prodotti in questione, riconducibili ad alimenti a base vegetale come tisane o integratori, non hanno e non possono avere alcuna finalità di cura. Il loro ruolo può essere quello di favorire fisiologicamente le funzioni dell'organismo nell'intento di ottimizzarne il normale svolgimento. Funzioni alterate in senso patologico richiedono sempre il controllo e l'intervento del medico, con la prescrizione all'occorrenza dei presidi terapeutici più indicati nel

Ministero della Salute

DIPARTIMENTO SANITA' PUBBLICA VETERINARIA, SICUREZZA ALIMENTARE E ORGANI COLLEGIALI
PER LA TUTELA DELLA SALUTE
DIREZIONE GENERALE IGIENE E SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE
UFFICIO IV EX DGSAN

COMMISSIONE UNICA PER LA DIETETICA E LA NUTRIZIONE

Uso di prodotti naturali come tisane ed integratori alimentari da parte dei gruppi più vulnerabili della popolazione come bambini e donne in gravidanza o durante l'allattamento

I prodotti presentati come "naturali", soprattutto di derivazione vegetale, stanno riscuotendo un crescente interesse presso il pubblico, con un consumo che coinvolge in modo significativo anche bambini nella prima infanzia e donne in gravidanza o durante l'allattamento.

E' bene precisare che i prodotti in questione, riconducibili ad alimenti a base vegetale come tisane o integratori, non hanno e non possono avere alcuna finalità di cura. Il loro ruolo può essere quello di favorire fisiologicamente le funzioni dell'organismo nell'intento di ottimizzarne il normale svolgimento. Funzioni alterate in senso patologico richiedono sempre il controllo e l'intervento del medico, con la prescrizione all'occorrenza dei presidi terapeutici più indicati nel caso specifico per il recupero delle condizioni di normalità.

Nell'approccio alla scelta dei prodotti "naturali" non si deve fare affidamento sul fatto che la derivazione naturale sia di per sé una garanzia di sicurezza e bisogna leggere attentamente quanto indicato in etichetta, dove possono essere riportate anche specifiche avvertenze in presenza di particolari estratti vegetali.

Va anche considerato che il consumo di un prodotto di derivazione vegetale come complemento della dieta, soprattutto se concomitante con l'assunzione di altri prodotti o farmaci, può innescare nell'organismo una serie di reazioni e interazioni metaboliche passibili anche di sfociare in effetti inattesi e indesiderati. Una evenienza del genere, a maggior ragione, si può verificare nelle fasce più vulnerabili della popolazione, come in particolare quella pediatrica e le donne in gravidanza o durante l'allattamento.

L'eventuale impiego di derivati vegetali ed integratori presso le fasce suddette, pertanto, non dovrebbe avvenire senza consultare il pediatra o il medico per valutare se a livello individuale ricorrano o meno le indicazioni per un uso entro adeguati margini di sicurezza che possa offrire plausibili benefici.

Per quanto riguarda integratori alimentari destinati all'uso nella prima infanzia, è già stata rappresentata alle imprese interessate l'esigenza di riportare in etichetta una avvertenza del tipo seguente: "*Per l'uso del prodotto si consiglia di sentire il parere del medico.*"

Appare evidente che per un uso sicuro di infusi e tisane in soggetti nei primi tre anni di vita, che comunque non ricadono nel campo normativo degli alimenti per la prima infanzia, occorre seguire la stessa norma di comportamento rivolgendosi preventivamente al pediatra, anche al fine di evitare in questo caso interferenze negative con l'allattamento al seno.

Analogamente, è bene che la futura mamma e la mamma che allatta, prima di assumere prodotti naturali o integratori sotto forma di tisane, pastiglie, sciroppi o simili, chieda il parere del medico curante per accertare che la scelta sia in linea con le proprie esigenze e le proprie particolari condizioni.

In definitiva i prodotti naturali possono dare un contributo per mantenere e ottimizzare il benessere senza alcuna finalità di cura. Per un consumo da parte dei gruppi più vulnerabili della popolazione come in particolare quelli sopra indicati si raccomanda in ogni caso di sentire il parere del medico.

Figura 3. — Ministero della Salute. Norme per l'uso di prodotti naturali.

caso specifico per il recupero delle condizioni di normalità. In definitiva i prodotti naturali possono dare un contributo per mantenere e ottimizzare il benessere senza alcuna finalità di cura” (Ministero della Salute italiano, Nota della Commissione unica per la dietetica e la nutrizione del 2012) (Figura 3).

Gli integratori alimentari invece vengono spesso intesi come terapia e non come co-adiuvanti della dieta e/o di patologia. Dato che permangono numerosi dubbi sull’effettiva efficacia di questi trattamenti, per i quali le evidenze cliniche sono scarse o aneddotiche, in assenza di studi clinici randomizzati, non sono stati considerati in questo documento.

Prodotti erboristici

Anche per questi, a livello legislativo non esiste in Italia nessuna definizione di prodotto erboristico, che può essere quindi commercializzato come: alimento, integratore alimentare, farmaco, cosmetico. Ognuna di queste definizioni possiede modalità proprie di produzione, di autorizzazione alla commercializzazione, di confezionamento. Da tempo è in esame una proposta normativa in linea con la definizione UE di prodotti di erboristeria e fitofarmaci.

[6] TERAPIA COMPRESSIVA

Definizione

Per terapia compressiva s’intende l’applicazione di una compressione esterna su di un arto per mezzo di materiali di diversa natura al fine di prevenire e curare la malattia del sistema venolinfatico.

Fisiopatologia

Il sistema venoso, coadiuvato dai vasi linfatici, deve riportare verso il cuore il sangue refluo dai tessuti. Ogni qualvolta il deflusso venoso sia rallentato od ostacolato si realizza una stasi ematica. Questa condizione impedisce all’ossigeno ed alle sostanze nutritive di diffondere dal versante arterioso del capillare agli spazi interstiziali e giungere alle pareti cellulari per svolgere la loro funzione fisiologica: l’insieme di questi fenomeni può condurre ad una vera e propria ischemia cellulare. Tutto ciò è determinato dal sovvertimento dei rapporti pressori locali: il rallentamento del deflusso ematico comporta

l’aumento della pressione interstiziale che può arrivare a controbilanciare la residua pressione idrostatica arteriosa. Inoltre il mancato deflusso determina l’incremento delle pressioni oncotica ed osmotica perivascolare con conseguente ritenzione idrica ed edema: si realizza così un circolo vizioso che tende ad automantenersi (Landis, 1963; Partsch, 2003).

Razionale, Fisico e Tecnologico

I materiali utilizzati per la compressione in flebo-linfologia sono distinti in bende, tutori elastici e non elastici (Mariani, 2009; Partsch, 2008).

LE BENDE

Le bende sono generalmente utilizzate per la confezione dei diversi tipi di bendaggio.

Una importante proprietà delle bende è rappresentata dalla loro estensibilità o allungamento (CIF, 2005).

Sulla base del loro allungamento rispetto alle dimensioni iniziali si distinguono (CIF, 2005):

- bende a corta estensibilità (<70%)
- bende a media estensibilità (tra il 70 e il 140%)
- bende a lunga estensibilità (>140%).

Tuttavia deve essere chiaro che l’entità della pressione di applicazione esercitata in condizioni statiche non dipende dalle caratteristiche dei materiali ma solo dalla legge di Laplace (Thomas, 2003):

$$P = t / r$$

così modificata nel caso delle bende:

$$P = tn / ra$$

dove t è la tensione applicata alla benda, n il numero di spire della benda, r è il raggio della circonferenza da comprimere, a è la larghezza della benda.

La pressione ortostatica e di lavoro dipende, invece, dalle caratteristiche intrinseche delle bende.

Le bende inestensibili o poco estensibili determinano durante la deambulazione pressioni di “lavoro” alte o molto alte, perché contrastano l’aumento della circonferenza della gamba dovuto alla contrazione dei muscoli del polpaccio (CIF, 2005), mentre la pressione di “riposo” è relativamente bassa. Esse esercitano una così detta pressione intermittente che è di solito ben tollerata a riposo e, appunto, alta o molto alta in posizione ortostatica o di lavoro proprio quando essa è necessaria per contrastare l’ipertensione venosa deambulatoria. Al contrario le bende elastiche a lunga estensibili-

tà esercitano pressioni di “lavoro” solo lievemente più alte delle pressioni di “riposo”. La differenza tra pressione ortostatica o di lavoro e la pressione di riposo in posizione supina è stata denominata Indice Statico di Stiffness (SSI) che definisce, appunto, la rigidità di un bendaggio. Il valore cut-off che distingue il bendaggio elastico dall’anelastico è 10 (Partsch, 2005; Partsch [2], 2005): le bende elastiche hanno un SSI mire di 10 le anelastiche maggiore di 10.

Le bende elastiche mantengono sul sistema venoso superficiale una pressione continua, relativamente indipendente dall’attività muscolare (CIF, 2005), allo stesso modo dei tutori elastici che sono costruiti con fibre a lunga estensibilità. Ne consegue che i bendaggi rigidi o poco estensibili possono essere applicati e mantenuti in sede costantemente durante le 24 ore, mentre i bendaggi estensibili oltre il 70% e le calze elastiche devono essere di solito rimossi di notte, perché non tollerati a letto (CIF, 2005).

Da quanto riportato risulta evidente che non è la benda o il sistema di bende che sviluppa la pressione a riposo ma è colui che applica il bendaggio che “decide” la pressione sulla base della tensione che dà alla benda, sul numero di spire che applica e sulla base della conformazione anatomica della gamba. Solo la pressione ortostatica e di lavoro, a partire da pressioni di riposo uguali o simili variano significativamente in funzione del tipo di benda usata.

Ciò rende possibile “dosare” la compressione secondo le necessità terapeutiche.

La durata del mantenimento in sede di un bendaggio non è standardizzata. Alcuni studi evidenziano la pari efficacia nel risultato terapeutico di bendaggi mantenuti da poche ore fino a sei settimane, così come è dimostrata una caduta significativa della compressione esercitata dalle bende dopo 6-8 ore dalla loro applicazione (Raj, 1980; Raj, 1981). Nonostante questa caduta pressoria i bendaggi anelastici sembrano conservare la loro efficacia dopo una settimana dall’applicazione (Mosti, 2010).

I TUTORI ELASTICI

I tutori elastici, di tipo preventivo o terapeutico (CIF, 2005), fabbricati in diverse taglie con procedure standard o su misura, sono distinti a seconda della loro lunghezza in:

- gambaletto

- calza a mezza coscia
- calza
- monocollant
- collant

cui vanno aggiunti i bracciali per l’arto superiore.

La calza elastica è detta di sostegno (preventiva o riposante secondo una terminologia non corretta) quando nella sua struttura non è presente il “filo di trama”, ma solo una maglia elastica. La sua efficacia è controversa, così come quella dei tutori elastici che dichiarano la pressione esercitata in “deniers” (den) (CIF, 2005).

La calza elastica è detta terapeutica quando è composta dal filo di trama e dalla maglia, di vario tipo.

Essa esercita sull’arto inferiore una compressione definita e graduata, che è decrescente dal basso verso l’alto, con percentuali di degressività che variano a seconda della classe compressiva, essendo per la I classe il 100% alla caviglia, il 50-80% al punto C e il 20-60% ai punti F-G, per la II classe 20-50% al punto F-G, per la III e IV classe 50-70% al punto C e 20-40% ai punti F-G (Mosti, 2010).

Le norme di costruzione delle calze elastiche terapeutiche sono state emanate dal RAL Deutsches Institut (German Institute for Quality Assurance and Labelling), sui principi della qualità dei marchi e di procedure. Esse sono state approvate con la cooperazione del Ministero Federale Tedesco dell’Economia e della Tecnologia insieme alle organizzazioni professionali competenti, per la loro ammissione al rimborso sanitario, secondo il prontuario terapeutico tedesco dei farmaci e dei presidi (RAL, 2002).

Essa contiene:

- una tabella che stabilisce le quattro classi di compressione in cui rientrano tutti i tutori per la terapia elastocompressiva;
- una tabella in cui viene messo in evidenza la corretta distribuzione della compressione, affinché il tutore elastico garantisca il giusto gradiente lungo l’arto inferiore nelle varie classi;
- un capitolato che specifica come deve essere costruito il tutore elastico con particolare attenzione alle caratteristiche della doppia estensibilità, sia in senso longitudinale, che circonferenziale;
- sono dettate specifiche modalità di esecuzione per quanto riguarda le cuciture, i bordi, il tallone, ecc.;
- sono riportati i materiali utilizzabili con precisi limiti alla qualità e sottigliezza dei fili utilizzati,

in maniera da ottenere un prodotto dalla necessaria robustezza con proprietà costanti nel tempo;

— una apposita sezione riguarda infine le modalità dell'esame ispettivo di idoneità della calza;

— le norme sulla tracciabilità, le istruzioni d'uso e la data di scadenza della calza elastica.

Le ditte fabbricanti calze elastiche terapeutiche, sulla base della normativa tedesca RAL GZ 387, propongono quattro classi di compressione:

Classe	Compressione in mm di Hg
I	18,7 - 21,7
II	25,5 - 32,5
III	36,7 - 46,5
IV	>58,5

Sulla base della normativa francese NFG 30-102 B i tutori elastici terapeutici vengono ancora raggruppati in quattro classi di compressione, ma con valori inferiori:

Classe	Compressione in mm di Hg
I	10 - 15
II	16 - 20
III	21 - 36
IV	>36

Accanto alle calze preventive e a quelle terapeutiche vanno prese in considerazione le calze cosiddette "antiembolia" (CIF, 2005) per la profilassi degli episodi tromboembolici. Queste si differenziano dagli altri modelli, perché danno una compressione standard di 18 mm di Hg alla caviglia e di 8 mm di Hg alla coscia e quindi possono essere indossate e tollerate anche a riposo. La normativa RAL-GZ 387, la cui ultima revisione risale al settembre 2002 (RAL, 2002), affida a due Istituti autorizzati, l'uno in Germania e l'altro in Svizzera, il test preliminare -sistema HOSY- che certifica la corrispondenza del tutore alle specifiche tecniche, con particolare riguardo al controllo visivo, alle prove di elasticità trasversale e longitudinale, all'analisi dei materiali utilizzati. Nello stesso tempo impone un sofisticato test di rilevamento delle compressioni e del loro andamento decrescente dal basso verso l'alto, attuato mediante una particolare apparecchiatura in grado di misurare qualsiasi tipo di calza elastica e di registrare le loro prestazioni sia in statica che in dinamica. Questa normativa, molto severa e restrittiva, che da oltre trenta anni controlla la produzione e la circola-

zione dei tutori elastici in Germania, è stata proposta come modello per l'elaborazione di una regolamentazione a livello di Unione Europea.

ALTRI SISTEMI COMPRESSIVI

La compressione pneumatica intermittente (CPI) e la compressione elevata intermittente non pneumatica.

La compressione trasmessa dal rigonfiamento mediante aria o mercurio di appositi gambali e bracciali, disponibili in varie forme per essere selettivamente applicati al piede od alla gamba od ancora all'intero arto superiore od inferiore, agisce sia sulla velocità di flusso ematico che sui meccanismi fibrinolitici locali. Sono disponibili in commercio apparecchi monocamera (il rigonfiamento avviene in contemporanea in tutta la camera) e sequenziali, nei quali il rigonfiamento della camera avviene in fasi successive e centripete (CIF, 2005; Bozzato, 2012).

LA MISURAZIONE DELLA TERAPIA COMPRESSIVA

La pressione esercitata dai vari presidi compressivi sia in clinostatismo che in ortostatismo e durante lavoro rappresenta il "dosaggio" di questo trattamento ed è il parametro "decisivo" per l'effetto terapeutico della compressione. La misurazione della pressione di compressione può essere eseguita facilmente con apparecchi semplici, sensibili e riproducibili (Parsch, 2010), e seguendo raccomandazioni si cui c'è ampio consenso (Parsch, 2006).

In particolare se si confronta l'efficacia di 2 tipi di presidi compressivi o qualora si faccia parte di un trial di studio multicentrico tale misurazione è imprescindibile (Grado di raccomandazione A) (Mosti, 2012). Infatti per rendere credibile uno studio sulla terapia compressiva tutti i partecipanti dovrebbero applicare il presidio allo studio con una pressione pre-determinata e questo non può avvenire senza la misurazione della pressione stessa.

Si ricordi che, mentre la pressione delle calze elastiche può essere stimata entro un range abbastanza stretto essendo dichiarata dal costruttore, la pressione di applicazione esercitata dal bendaggio è dovuta solamente alla tecnica di applicazione da parte del "bendatore" e può presentare una variabilità talmente ampia da rendere incerta qualsiasi conclusione se la pressione del bendaggio non è misurata.

APPLICAZIONI CLINICHE

GENERALITA'

Ogni quadro di insufficienza venosa cronica o acuta ha indicazione alla compressione, in associazione o no ad altri trattamenti. L'efficacia della terapia compressiva per il trattamento sintomatico e la prevenzione delle complicanze dell'insufficienza venosa cronica (IVC) è supportata dall'esperienza clinica e da copiosa letteratura scientifica soprattutto per i gradi più avanzati di espressione della malattia venosa. Solo le pubblicazioni più recenti peraltro soddisfano i più rigorosi criteri di confronto caso/controllo e di numerosità del campione.

Il tipo di compressione, la modalità di applicazione, la durata dell'uso, variano per ciascun quadro clinico e per ciascun paziente stesso all'interno di gruppi di patologie equivalenti: pertanto la scelta del tutore compressivo richiede di essere modellata alle necessità del singolo paziente ed alla entità della malattia. Per rendere omogenei i criteri di valutazione dell'IVC e Acuta, nella profilassi e nella terapia, devono essere usati standard classificativi comuni quali la classificazione internazionale CEAP per l'IVC e la categorizzazione di rischio Alto/Moderato/Basso del Consensus statement on Prevention of Venous Thromboembolism.

APPLICAZIONI CLINICHE

GENERALITA'

Vi è indicazione per la terapia compressiva per ogni stadio della Insufficienza venosa sia essa in fase di disturbo funzionale che di malattia cronica od acuta. L'efficacia della terapia compressiva per il trattamento sintomatico e la prevenzione delle complicanze della insufficienza venosa cronica (IVC) è supportata dalla esperienza clinica e da copiosa letteratura scientifica soprattutto per i gradi più avanzati di espressione della malattia venosa. Solo le pubblicazioni più recenti peraltro soddisfano i più rigorosi criteri di confronto caso/controllo e di numerosità del campione.

Il tipo di compressione, la modalità di applicazione, la durata dell'uso, variano per ciascun quadro clinico e per ciascun paziente stesso all'interno di gruppi di patologie equivalenti: pertanto la scelta del tutore compressivo richiede di essere modellata alle

necessità del singolo paziente ed alla entità della malattia. Per rendere omogenei i criteri di valutazione dell'IVC e Acuta, nella profilassi e nella terapia, si fa riferimento alla classificazione CEAP per l'IVC nella sua più recente revisione ed alle consensus NICE e Chest per prevenzione e terapia del tromboembolismo venoso.

FORME ACUTE

COMPRESSIONE POST-CHIRURGIA E POST-SCLEROTERAPIA DELLE VARICI

La compressione dopo chirurgia ha indicazione per la prevenzione del tromboembolismo venoso e, dopo chirurgia venosa, per la prevenzione degli ematomi (2-3 giorni) per ridurre l'edema, l'infiammazione e ed il dolore (2-4 settimane); ma anche prevenzione delle recidive varicose (CIF, 2005; Mariani, 2009; SICVE, 2007).

Non vi sono evidenze riconosciute circa la durata ed il livello di compressione ottimali. In fase acuta post operatoria prevale l'uso di bendaggi elastici o anelastici mentre nel mantenimento si dà la preferenza a calze elastiche terapeutiche di 1 – 2 classe GGG-Ral (Mariani, 2009; SICVE, 2007).

L'uso di kit postoperatori che prevedano adeguate compressioni eccentriche sui vasi trattati dimostra maggiore efficacia sul controllo dell'edema e degli ematomi con migliore compliance da parte del Paziente (Mosti, 2009; Mariani, 2010).

La compressione dopo scleroterapia favorisce il collabimento del vaso trattato per facilitarne la obliterazione e ridurre le probabilità di ricanalizzazione. La compressione potrà essere esercitata mediante bendaggio e calze elastiche terapeutiche, eventualmente con l'ausilio di compressioni eccentriche posizionate sul tratto di vena trattata (CIF, 2005; Mariani, 2009; SICVE, 2007).

I bassi livelli di compressione (15-20 mmHg alla caviglia), utilizzati senza l'ausilio di compressioni eccentriche non hanno dimostrato di migliorare i risultati di una scleroterapia degli assi safenici (Hamel-Desnos, 2010).

La durata di un eventuale trattamento mediante bendaggio applicato dopo la scleroterapia e seguito da compressione con calze elastiche non influenzerebbe in maniera sostanziale l'outcome a distanza ma il prolungare di due -tre settimane la compressione con calze antitromboemboliche o di 1 classe

di compressione RAL, consentirebbe un migliore controllo della sintomatologia e delle sequele post-operatorie (Nootheti, 2009; O'Hare, 2010).

Raccomandazioni

Un trattamento compressivo è fondamentale dopo trattamento chirurgico o scleroterapia della malattia venosa.

GRADO B1B

In fase acuta i bendaggi elastici/anelastici sembrano consentire un migliore controllo dell'edema e della sintomatologia.

GRADO CIII

Prolungare la compressione con calze elastiche terapeutiche per 2-4 settimane dopo il trattamento sembra migliorare l'outcome a distanza.

GRADO BIII

TERAPIA COMPRESSIVA IN GRAVIDANZA

Il ruolo della terapia compressiva in gravidanza risponde a tre esigenze: la riduzione dei sintomi relativi ad una insufficienza venosa precipitata dalla gravidanza stessa, la prevenzione della comparsa di varici e di loro complicanze, in particolare varico-trombosi, la profilassi della TVP (CIF, 2005).

Dalle linee-guida del Collegio Italiano di Flebologia sappiamo che in numerosi studi epidemiologici la correlazione tra comparsa di varici e gravidanza è forte e peggiora con il numero dei parti. Varici sono presenti in una proporzione che varia dal 10 al 63% in donne con figli mentre si rilevano solo nel 4-26% in donne che non abbiano avuto gravidanze.

Da 1 a 5 gravidanze comportano un'incidenza di malattia varicosa dell'11-42% con progressione lineare con l'aumento del numero dei parti. La correlazione sarebbe ancora più evidente se la donna è già affetta da disturbi venosi.

Già nei primi mesi di gravidanza la massa del sangue aumenta di circa il 20% e può raggiungere il 30% tra la ventunesima e la ventiquattresima settimana, questo comporta la necessità di una maggiore distensione delle vene che nel nostro organismo svolgono proprio anche la funzione di "deposito" di sangue in determinate situazioni (vasi di capacitanza).

Le modifiche della secrezione ormonale con notevole incremento dei livelli di estrogeni e di pro-

gesterone causano rilassamento della muscolatura uterina, utile all'accoglimento del feto, ma anche della muscolatura dei vasi sanguigni, che si dilatano di conseguenza.

La presenza dell'utero gravido nella parte bassa del bacino comporta inoltre compressione meccanica delle vene sia refluenti dagli arti inferiori che locali a livello pelvico. Inizialmente solo in posizione eretta, ma con il passare dei mesi anche in posizione supina.

Questa serie di eventi comporta quindi un accrescimento del livello di pressione all'interno di vene che se già predisposte più facilmente diventeranno "varicose".

Le donne in gravidanza hanno un rischio stimato di almeno 4-5 fino a 10 volte maggiore di manifestare tromboembolismo venoso (TEV) rispetto alle donne non gravide. Tale variabilità è giustificata anche dalla presenza contemporanea di altri fattori di rischio, primo fra tutti l'età della donna.

La comparsa od il peggioramento di teleangiectasie e varici sono frequenti ma tendono a regredire pressoché completamente nelle settimane successive al parto. Il trattamento è conservativo e si basa essenzialmente sulla compressione elastica di supporto o terapeutica con calza che esercita una pressione di 10-15 mmHg alla caviglia. La compressione con calze di I o II classe non ridurrebbe la comparsa di teleangiectasie e piccole varici ma sarebbe efficace nella prevenzione della comparsa di reflussi safenici. In caso di varici conclamate vi è indicazione all'utilizzo di calze per gravidanza di 1 classe di compressione secondo le norme tedesche (18-21 mmHg alla caviglia).

Ogni donna in gravidanza dovrebbe essere sottoposta ad una anamnesi accurata ed alla valutazione del rischio trombotico. (CIF, 2005; Mariani, 2009; Siset-SIGO, 2007).

Raccomandazioni

Tutte le donne in gravidanza dovrebbero ricevere una accurata valutazione del rischio trombotico.

GRADO AIII

In caso di comparsa di sintomatologia riferibile ad insufficienza venosa di tipo funzionale e/o comparsa di teleangiectasie o varici reticolari in corso di gravidanza ed in assenza di fattori di rischio trombotico, vi è indicazione all'utilizzo di calze di supporto o di 1 classe AFNOR (10-15 mmHg).

GRADO CIIb

In caso di comparsa di malattia varicosa in gravidanza vi è indicazione all'utilizzo di calze terapeutiche per gravidanza di 1 classe di compressione GGG Ral (18-21 mm Hg) per tutta la durata della gravidanza e dopo il parto, anche a scopo antitrombotico

GRADO BIb**FORME CRONICHE**

La terapia compressiva viene utilizzata nelle varie manifestazioni della insufficienza venosa cronica e mostra evidenze cliniche e di evidence based medicine diverse a seconda degli stadi della classificazione CEAP (CIF, 2005; Partsch, 2008).

*IVC funzionale e iniziale***(CEAP 0 -1)**

Non sono disponibili RCTs riguardo all'efficacia delle calze "riposanti" o di "sostegno" (10-18 mmHg alla caviglia) sulla progressione della malattia verso un quadro di insufficienza venosa conclamata. Si evidenzia però una certa efficacia sulla sintomatologia soggettiva e sull'edema di tipo "occupazionale" (1). Calze con pressioni alla caviglia di 11-21 mmHg hanno dimostrato di poter prevenire e ridurre l'edema perimalleolare e i sintomi di pesantezza e gonfiore dopo prolungata stazione seduta o eretta sul lavoro in donne sane (CIF, 2005).

Alcuni RCTs dimostrano una efficacia sulla sintomatologia clinica maggiore per calze elastiche terapeutiche a compressione leggera (1a-2a classe di compressione secondo la normativa francese AFNOR, 10-20 mmHg) rispetto alle calze di sostegno di pari compressione alla caviglia (CIF, 2005; Partsch, 2008).

Raccomandazioni

Le calze elastiche di sostegno (10-18 mmHg) o di 1a-2a classe AFNOR (10-20 mmHg) in pazienti CEAP 0-1 migliorano la sintomatologia soggettiva.

GRADO BIb*Vene Varicose***(CEAP 2)**

L'uso di calze elastiche terapeutiche (20-30 mmHg

alla caviglia) è raccomandato in pazienti con IVC CEAP 2 sintomatica. L'efficacia sulla sintomatologia è certa nella esperienza clinica comune, anche se l'evidenza in RCTs è debole e dimostrata in studi non recenti (CIF, 2005). La Cochrane Review (Shingler, 2011) che ha analizzato 7 studi su 356 pazienti conclude che l'uso di calze elastiche terapeutiche con pressioni varie tra 10 e 50 mmHg alla caviglia ha migliorato i sintomi soggettivi su tutti i pazienti, non rilevando differenze significative tra calze che esercitano una pressione di 20 mmHg alla caviglia e calze di 30-40 mmHg. Gli studi però sono molto disomogenei per i tipi ed i modelli di calze elastiche utilizzate e non vi è comparazione con l'arto controlaterale negli stessi soggetti, quindi l'evidenza rimane debole.

Raccomandazioni

La calza elastica terapeutica di 20-30 mmHg è raccomandata con grado di raccomandazione molto debole. L'esiguità di letteratura recente adeguata non consente di dare indicazione certa per i livelli di compressione alla caviglia, che dovrebbero comunque essere superiori a 18 mmHg.

GRADO CIb*Edema***(CEAP 3)**

Calze elastiche terapeutiche (20-30 mmHg alla caviglia) sono efficaci nel ridurre l'edema (Mosti, 2011). Calze elastiche terapeutiche con valori di "slope" o "stiffness" elevati sembrano maggiormente efficaci nella prevenzione della formazione dell'edema (Partsch, 2008). Non sono disponibili RCTs sulla efficacia del bendaggio, anche se l'esperienza clinica è favorevole (consenso di esperti)(CIF, 2005; Partsch, 2008, Mariani, 2009). In un recente studio comparativo tra bendaggio e calza elastica terapeutica di 23-32 mmHg alla caviglia si è dimostrato che la calza elastica è ugualmente efficace rispetto ad un bendaggio che eserciti una pressione iniziale di 60 mmHg (Mosti, 2011). Calze con pressioni alla caviglia di 11-21 mmHg si sono dimostrate efficaci nella prevenzione e nella riduzione dell'edema perimalleolare dovuto a posizioni lavorative prolungate in soggetti seduti o in piedi (CIF, 2005; Mariani, 2009).

Raccomandazioni

La terapia compressiva è raccomandata sia per la prevenzione che per la terapia dell'edema, anche se è disponibile un solo RCT su un numero congruo di pazienti.

GRADO CIB

Il bendaggio inelastico o ad allungamento corto è raccomandato nella terapia dell'edema in fase acuta (dopo attenta diagnosi differenziale).

GRADO CIIA

Turbe Trofiche di Origine Venosa: Pigmentazione, Eczema Venoso, lipodermatosclerosi

(CEAP 4)

Le calze elastiche terapeutiche di 30-40 mmHg alla caviglia sono efficaci nel ridurre le aree lipodermatosclerotiche (CEAP 4b)(1,2,5). Non sono disponibili RCTs sulla azione del bendaggio, anche se l'esperienza clinica con bendaggi inelastici o ad allungamento corto è positiva (consenso di esperti) (Partsch, 2008; Mariani 2009).

Raccomandazioni

La terapia compressiva è raccomandata con calze elastiche terapeutiche di 30-40 mmHg alla caviglia nella CEAP 4b.

GRADO CIB

Il bendaggio inelastico o ad allungamento corto è raccomandato nella CEAP 4b in fase acuta.

GRADO CIV

Ulcera Cicatrizzata

(CEAP 5)

Una revisione della letteratura mostra una incidenza di recidiva di ulcera senza compressione nei 2/3 dei pazienti (2,5). Calze elastiche terapeutiche che esercitano pressioni di almeno 30-40 mmHg alla caviglia riducono significativamente la recidiva di ulcere venose guarite (Nelson, 2006).

Raccomandazioni

La compressione è raccomandata nella prevenzione della recidiva di ulcera venosa cicatrizzata (calze elastiche di almeno 30-40 mmHg alla caviglia).

GRADO AIA

Ulcera Venosa

(CEAP 6)

Il trattamento dell'ulcera venosa risente efficacemente della terapia compressiva, di solito successiva a detersione chirurgica e/o farmacologica locale, mediante calze elastiche terapeutiche e sistemi di calze elastiche, bendaggio rigido medicato e non, bendaggio multistrato, compressione pneumatica intermittente. Una revisione della letteratura (Partsch, 2008) che ha preso in considerazione tutti i trials disponibili sul trattamento dell'ulcera venosa ha consentito di concludere che la compressione migliora la prognosi di questa affezione, privilegiando l'uso di alti livelli pressori. Non vi sarebbe chiara superiorità di un sistema di bendaggio rispetto ad altri (Partsch, 2008; Mariani 2009). La revisione sistematica della letteratura più recente (O'Meara; 2008) evidenzia però che: la compressione di almeno 40 mmHg alla caviglia aumenta la quota di guarigione delle ulcere venose rispetto al non utilizzo di metodi compressivi, i bendaggi multicomponenti sono più efficaci rispetto ai bendaggi singoli, soprattutto se nel sistema multicomponente è inclusa una benda elastica insieme alla benda inelastica. I sistemi multicomponenti a 4 strati sembrano essere più efficaci dei 2 o 3 strati e dei bendaggi singoli ad allungamento corto (Blecken, 2005; Nikolovska, 2005). Un RCT ha comparato l'efficacia di un sistema di bendaggio che prevede l'utilizzo di due strati di benda all'ossido di Zn, separati da uno strato di cotone, con una benda adesiva applicata al di sopra e di un bendaggio bicomponente preconfezionato. I due sistemi hanno mostrato pari efficacia (Mosti, 2011).

I sistemi compressivi costituiti da calze elastiche singole o sovrapposte con compressione >40 mmHg sono efficaci nella guarigione delle ulcere venose (Mosti, 2011; Mariani, 2008). Una recente metanalisi (Amsler, 2009) che compara i 10 RCTs più importanti sulla terapia delle ulcere venose con calze elastiche terapeutiche o bendaggio mostra che:

- la percentuale di ulcere guarite è maggiore con il trattamento con le calze elastiche terapeutiche,
- il tempo di guarigione è minore con il trattamento con le calze elastiche terapeutiche,
- i pazienti che indossano le calze elastiche hanno minor dolore e migliore QoL,
- i risultati migliori si hanno con i sistemi che prevedono di indossare due calze elastiche sovrapposte.

Si deve tuttavia rilevare, come già sottolineato in precedenza, che la pressione esercitata dai diversi sistemi compressivi non è stata sempre misurata in questi studi per cui la modalità di applicazione dei bendaggi anelastici resta ignota.

E' anche notevole il fatto che nei pochi studi in cui la pressione di compressione è stata misurata i risultati migliori si sono ottenuti con i sistemi che esercitavano la pressione più alta (Brizzio, 2010). Questo farebbe pensare che la compressione attuata mediante bendaggi anelastici che, se ben applicati esercitano una pressione sicuramente superiore a quella delle calze o dei kit elastici, dovrebbe essere la più efficace.

Raccomandazioni

E' raccomandato l'uso della terapia compressiva nel trattamento dell'ulcera venosa utilizzando un bendaggio inestensibile o ad allungamento corto, preferibilmente multicomponente.

GRADO AIA

La calza elastica terapeutica che eserciti una pressione di 30-40 mmHg alla caviglia e i sistemi di doppia calza elastica di cui una di compressione inferiore da indossare giorno e notte (15-20 mmHg alla caviglia) e l'altra da sovrapporre durante il giorno (20-30 mmHg alla caviglia) sono efficaci nella terapia della ulcera venosa.

GRADO BIA

[7] TRATTAMENTO CHIRURGICO

[7a] GENERALITA' ED INDICAZIONI

Le basi del trattamento chirurgico delle varici degli arti inferiori risalgono ad oltre cento anni fa con gli interventi ablativi eseguiti nel 1905 da Keller (stripping per invaginazione), nel 1906 da Mayo (stripping extraluminale) e nel 1907 da Babcock (stripping endoluminale con sonda rigida) e sono tuttora in uso in molti casi "validati dall'esperienza comune" (L-G CIF, 2005).

Diverse innovazioni sono state apportate a questa chirurgia per lungo tempo considerata standard, allo scopo di migliorarne i risultati: l'evoluzione delle tecniche sulla base di nuove concezioni di anatomia ecografica e di fisiopatologia individuanti diversi pattern emodinamici; l'introduzione e la diffusione

di gesti chirurgici semplificati come la flebectomia per miniincisioni secondo Muller; la tecnica stessa dello stripping eseguita in maniera meno invasiva con l'invaginazione in anestesia locale secondo Van der Stricht o con sonda rigida (Perforation/Invagination secondo Oesch); soprattutto la pratica dello studio cartografico preoperatorio mediante ecocolordoppler.

La flebologia vede di tanto in tanto la proposta di nuovi interventi, talvolta limitati all'ambito dello stesso proponente. Tali interventi, pur assicurando buoni risultati sul piano esperienziale, necessitano di studi clinici controllati multicentrici, per la verifica di riproducibilità dei risultati, e non possono allo stato attuale essere considerati sostitutivi di tecniche standard, bensì alternativi e/o propositivi.

Innovazioni indubbiamente affermatesi nella pratica flebologica sono rappresentate dagli interventi chirurgici mini-invasivi quali le tecniche cosiddette emodinamiche conservative o le tecniche endovascolari, su basi fisiopatologiche e tecnologiche realmente innovative, che negli ultimi venti anni hanno passato il vaglio di lunghe sperimentazioni e ormai sono comune patrimonio del panorama internazionale, fino a prospettarsi come un nuovo standard (Gloviczki, 2011).

L'indicazione chirurgica deve essere approfonditamente discussa, indipendentemente dall'opzione chirurgica scelta.

Lo scopo stesso della chirurgia, la risoluzione totale delle varici, deve essere rivisto all'interno della storia naturale del quadro fisiopatologico di base, rappresentato non tanto o non solo dal sintomo/segno preminente quali le vene varicose, bensì dalla complessità della malattia venosa cronica (MVC) con possibilità concreta di comparsa di nuove varici, ed ancora dal gravoso problema delle varici recidive a chirurgia.

Il trattamento del paziente portatore di MVC riconosce come principale obiettivo la risoluzione o il miglioramento del quadro sintomatologico e la prevenzione o la terapia delle complicanze.

L'elevazione dell'arto inferiore in posizione di scarico e la compressione elastica per il controllo dell'edema, oltre alla medicazione locale in caso di complicanza ulcerativa, sono i fondamenti della terapia conservativa, ma non correggono il disturbo emodinamico responsabile della MVC.

Molti progressi sono stati fatti negli ultimi decenni nella terapia chirurgica delle più severe forme di

MVC grazie alla diagnostica non-invasiva per immagini e alla ultrasonografia. Si possono così distinguere situazioni in cui prevale l'evento ostruttivo da quelle, primarie o secondarie, in cui il reflusso è l'elemento dominante. Dalla differente presentazione dei quadri clinici ed anatomico-patologici dipende una strategia chirurgica oggi diversificata, non più indiscriminatamente ed estensivamente ablativa, ma finalizzata, ove possibile, alla correzione dell'alterata emodinamica venosa e microcircolatoria dell'arto inferiore.

Le indicazioni alla chirurgia della MVC si basano pertanto sulla corretta interpretazione della sintomatologia e del quadro clinico, nonché dei diversi pattern emodinamici, realmente correlabili alle varici o alle loro complicanze. Nuovo outcome è infine da considerarsi la QoL validata da questionari per lo specifico campo della MVC.

Di seguito, gli aspetti sintomatologici e anatomico-patologici che motivano la scelta chirurgica e che in parte ricalcano le classi CEAP:

- Presentazione clinica ed aspetto estetico
- Sintomatologia dolorosa
- Pesantezza alle gambe
- Facile affaticabilità dell'arto
- Trombosi venosa superficiale
- Varicorragia
- Iperpigmentazione della caviglia
- Lipodermatosclerosi
- Atrofia bianca
- Ulcerazione cutanea

Molti di questi sintomi e segni tuttavia possono non essere attribuibili al paziente con MVC, per cui è raccomandabile un'accurata e specifica anamnesi. Inoltre il 50% dei pazienti con teleangiectasie e varicosità reticolari di prioritaria rilevanza estetica ne soffre soltanto come disturbo menzionato, che dopo opportuna terapia medica può essere eliminato nell'85% dei casi.

D'altra parte secondo diversi studi l'eziologia della pesantezza alle gambe, una delle motivazioni più frequenti per la visita flebologica soprattutto nelle giovani donne, può non dipendere da uno stato varicoso, né può essere considerata una condizione pre-varicosa, risultando invece dalla associazione tra flebostasi costituzionale, ipertensione venosa e lipedema.

La stessa facile affaticabilità o esauribilità funzionale dell'arto inferiore appartengono al corredo sintomatologico di numerose altre affezioni, quali artropatie, neuropatie e arteriopatie periferiche, per

citare le più frequenti. Anche l'edema declive, segno/sintomo maggiormente correlabile alla MVC, deve essere posto in diagnosi differenziale con epifenomeni di cardiopatie congestizie, con nefropatie, con discrasie ematiche, con dismetabolismi, ecc.

Infine possono coesistere con un quadro di MVC, o addirittura prevalere su di essa, stili di vita incongrui come l'eccesso di peso, la scarsa attività fisica, l'esagerata sedentarietà e i difetti posturali, situazioni che se adeguatamente corrette possono essere sufficienti a rendere inutile l'intervento chirurgico, quando non controindicato.

Alcuni studi sottolineano l'ipotesi che molti sintomi possono avere una causa non venosa e la MVC possa essere una co-morbidità: in questi casi deve essere considerata la scarsa efficacia dell'intervento chirurgico al fine del miglioramento della sintomatologia.

Infine non vanno assolutamente trascurati dopo chirurgia della MVC i controlli ambulatoriali periodici, effettuati sia su base clinica, utilizzando il Venous Clinical Severity Score (VCSS) (Vasquez, 2010) (Tabella in Appendice), sia su base strumentale utilizzando l'ecodoppler (De Maeseneer, 2011).

Raccomandazioni

Lo scopo della chirurgia della MVC superficiale è la risoluzione del reflusso patologico con l'asportazione delle varici e/o la bonifica dell'ulcera a scopo sintomatologico, preventivo o terapeutico del quadro clinico in atto e delle possibili complicanze, fermo restando il carattere evolutivo dell'IVC.

GRADO AIA

Il paziente operato necessita di controlli clinici e strumentali nel tempo.

GRADO AIB

La terapia delle varici di vene tributarie e collaterali dei tronchi safenici non è esclusivamente chirurgica (flebectomie), essendo la scleroterapia una valida alternativa.

GRADO BIB

[7b] TECNICHE CHIRURGICHE

Ogni intervento chirurgico per la MVC con insufficienza superficiale può essere definito emodinamico, a patto che venga preceduto da un'appropriata mappa emodinamica venosa mediante ecocolor Doppler (L-G CIF, 2005; Galeandro, 2012).

Le tecniche chirurgiche attualmente utilizzate sono raggruppabili in tre categorie principali:

- Tecniche ablative
- Tecniche conservative
- Trattamenti endovascolari

CHIRURGIA ABLATIVA

La chirurgia ablativa comprende gli interventi di safenectomia per stripping, la crossectomia e la flebectomia.

SAFENECTOMIA PER STRIPPING

Lo stripping può interessare sia la grande safena (safenectomia interna) che la piccola safena (safenectomia esterna). Nel primo caso può essere lungo (con asportazione della grande safena dalla crosse fino al malleolo tibiale), medio (dalla crosse al terzo medio di gamba), corto (dalla crosse al terzo superiore di gamba), ultracorto (dalla crosse al terzo inferiore o medio di coscia).

Lo stripping ha rappresentato per lungo tempo la tecnica standard del trattamento chirurgico delle varici, la più studiata e l'unica che è stata comparata alla scleroterapia ed alla crossectomia da sola o associata alla scleroterapia. Nei loro riguardi lo stripping si è dimostrato in molti studi clinici sino agli anni 90 superiore in termini di efficacia in follow-up a distanza. Oggi è da considerarsi una tecnica alternativa alle moderne procedure oblitterative endovascolari come emerso da review sistematiche e meta-analisi (Luebke, 2008; van den Bos, 2009; Leopardi, 2009; Stenger, 2012).

Per asportare la safena sono state descritte varie tecniche (stripping endovenoso con sonda rigida alla Babcock o con sonda flessibile alla Myers, stripping esovenoso alla Mayo e derivati) e successivamente altre modalità come lo stripping per invaginazione sec. Van der Stricht e lo stripping sec. Oesch, pervenendo in generale alla scelta di limitare alla coscia lo stripping safenico, come procedura meno invasiva e più rispettosa delle reali condizioni emodinamiche degli arti inferiori.

La prima evidenza della letteratura degli ultimi 20 anni, in contrasto alla chirurgia con stripping lungo indiscriminato, deriva infatti dalle nuove conoscenze su pattern emodinamici molto differenti che mostrano l'inappropriatezza della rimozione di vene funzionalmente sane e utili, in quanto la giunzione

safeno-femorale risulta in circa il 30-50% dei casi continente e non sono presenti alterazioni proprie del territorio safenico interno nel 15-20%.

La Quality of Life (QoL), in passato non considerata, costituisce oggi un altro outcome importante per il paziente. Anche se in generale la tecnica di stripping per sé migliora la QoL, sia in studi randomizzati con uso di questionari generici come il Q. SF-36 o il VAS, o specifici come l'Aberdeen varicose vein Q. o il CIVIQ-20, il miglior esito sulla QoL rispetto allo stripping lungo deriva dallo stripping corto e da modalità meno invasive favorevoli a una riduzione di ematomi e disturbi nervosi post-operatori, oltre che complessivamente meno costose come il PIN stripping.

Il dolore postoperatorio e l'ematoma dopo stripping, parzialmente controllati da adeguata compressione elastica (Biswas, 2007; Mariani, 2011), rimangono infatti effetti collaterali non più accettati dai pazienti, e per tale ragione fu proposto anche l'uso di anestesia locale nel canale safenico, prima di procedere allo stripping.

Non va disconosciuto il rischio di lesioni vascolari iatrogene, rare ma anche molto gravi, ed il più frequente rischio di complicanze neurologiche, in particolare per la preparazione della grande safena al malleolo e per lo stripping della piccola safena, come evidenziato sia da studi prospettici in tal senso sia da review e casistiche medico-legali (Morrison, 2003; Sam, 2004; Wood, 2005; Giannas, 2006). Infine lo stripping non è esente da complicanze trombotiche interessanti il circolo venoso profondo, presenti sin oltre il 5% dei casi, seppure apparentemente benigne perché senza complicanza embolica (van Rij, 2004).

Soprattutto è oggi criticabile un uso estensivo dello stripping e della connessa crossectomia, cosiddetta allargata, per la genesi di un alto numero di recidive varicose causa l'instaurarsi di nuovi reflussi in sede giunzionale per collaterali refluenti, cavernomi o neo-angiogenesi, che comportano un alto numero di reinterventi, talora con notevoli difficoltà tecniche all'inguine, fino al 25% di tutte le procedure effettuate, la cui trattazione è in paragrafo apposito.

La necessità di una maggiore attenzione all'insegnamento ed alla miglior pratica di un intervento come la legatura/sezione della giunzione safeno-femorale eseguito dalla maggioranza dei chirurghi ad ogni livello di esperienza è stata recentemente ribadita attraverso strumenti tecnici dedicati per la miglior performance (Pandey, 2006). Non ulti-

mo deve ricordarsi ancora una volta il risparmio di vene safene in favore del loro utilizzo per bypass coronarici e vascolari periferici, potendosi talvolta usare per questo scopo anche vene varicose (Melière, 2007).

L'asportazione dei tronchi safenici infine può essere associata alle varicectomie di coscia e/o di gamba ed alla sezione-legatura delle perforanti insufficienti, completando la finalità emodinamica anche attraverso l'exeresi di altre vie di reflusso.

CROSSECTOMIA SEMPLICE O ASSOCIATA A FLEBECTOMIE

La crossectomia semplice consiste nella deconnessione safeno-femorale o safeno-poplitea, con legatura e sezione di tutte le collaterali della crosse. Essa realizza documentati risultati funzionali, ma è stata in passato considerata inferiore rispetto allo stripping nel trattamento delle varici.

La crossectomia associata a flebectomia, nella visione chirurgica definita CHIVA, è comparabile nei risultati alle tecniche di stripping, solo quando è preceduta da un accurato studio emodinamico preoperatorio. Altri autori, al di fuori dell'ambito CHIVA, erano giunti alle stesse conclusioni (L-G CIF, 2005).

Pittaluga ha proposto, al posto della crossectomia radicale, l'esecuzione di una legatura alta che comporta la legatura delle tributarie a decorso caudale ed il rispetto di quelle a decorso craniale, con conservazione della vena safena (Pittaluga, 2009-2010).

Recenti esperienze tendono a far preservare le collaterali superiori come la circonflessa iliaca superficiale e, soprattutto, l'epigastrica superficiale sotto la definizione di crossectomia selettiva emodinamica [Genovese] (Mariani, 2008); o, al contrario, a preservare l'intera crosse pur asportando la safena sottostante [Casoni]. Non sono peraltro disponibili dati pubblicati in letteratura di forte evidenza scientifica.

FLEBECTOMIE

Non esistono sostanziali mutamenti nell'utilizzo di questo gesto tecnico, ormai consolidatosi nella pratica flebologica. Le flebectomie con mini-incisioni, secondo la tecnica di Muller, possono essere attuate sia come metodo di cura delle varici a sé stante, sia come completamento degli altri interventi chirurgici. Questa tecnica dalle fi-

nalità estetiche, oltre che funzionali, si realizza con l'asportazione dei rami insufficienti del circolo superficiale attraverso incisioni di pochi millimetri, nelle quali vengono introdotti degli strumenti simili ad uncini, che consentono di portare all'esterno le vene da asportare.

In caso di trombosi venosa superficiale la mini-incisione può essere utilizzata per l'ablazione dei rami varicosi trombizzati o più semplicemente per la spremitura del materiale trombotico in essi contenuto.

La resezione e l'ablazione per via endoscopica di varicosità mediante elettroreseettore venoso e sonda luminosa idroresecante con soluzione tumescente, prospettata ormai da tempo come possibile avanzamento tecnico, non ha tuttavia risposto alle aspettative. L'unico trial prospettico randomizzato e controllato tra flebectomia per transilluminazione e flebectomia convenzionale ha portato ad un giudizio favorevole per sicurezza ed efficacia della nuova tecnica, ma senza mostrare vantaggi in termini di riduzione del dolore (pain scores senza differenze nei due gruppi); di riduzione del tempo operatorio (senza differenze per varici di grado 1 e 2 e non statisticamente significative per varici di grado 3); di risultato cosmetico (con risultato obiettivo e di gradimento simile nei due gruppi), mostrando al contrario una maggior incidenza di ematomi, un più alto numero di recidive (21,2% vs 6,2% della flebectomia convenzionale) ed un maggior costo per la procedura disponibile (262.00 euro per paziente) (Aremu 2004).

Raccomandazioni

E' importante fare precedere la tecnica ablativa dei reflussi e delle varici da un accurato studio preoperatorio con ecocolordoppler per evitare gli errori diagnostici.

GRADO AIB

L'intervento di stripping eseguito con diverse modalità, per efficacia e sicurezza limitato alla coscia (corto), unicamente quando indicata l'ablazione delle safene, è da considerarsi intervento standard da confrontarsi con alternative moderne meno invasive e di maggior gradimento da parte dei pazienti.

GRADO AIB

I pazienti vanno edotti delle finalità sintomatiche e delle indicazioni circoscritte dell'intervento di Muller.

GRADO BIIb

CHIRURGIA CONSERVATIVA

La finalità della chirurgia conservativa è quella di trattare le varici, mantenendo una safena drenante e non più refluenta. La direzione del flusso safenico potrà essere fisiologica (valvuloplastica esterna safeno-femorale e primo tempo della strategia CHIVA 2) oppure invertita e diretta verso la cosiddetta perforante di rientro (CHIVA 1). Anche queste tecniche conservative, per la cui realizzazione è assolutamente necessario lo studio preoperatorio con ecodoppler, possono essere associate alla flebectomia sec. Muller.

VALVULOPLASTICA ESTERNA SAFENO-FEMORALE

Il razionale del trattamento è basato sull'osservazione istologica che negli stadi iniziali le cuspidi valvolari sono ancora sane, ma non più continenti per la dilatazione della parete vasale. E' indispensabile la dimostrazione ecografica di cuspidi mobili e non atrofiche a livello della valvola terminale e/o subterminale della grande safena.

La finalità dell'intervento è quella di ridurre la dilatazione parietale, riaccostando così i foglietti valvolari. A questo scopo si possono usare o delle suture dirette della parete o il cerchiaggio con materiali protesici esterni, quali Dacron o PTFE su anima di nitinolo, attualmente non disponibile, ma più di recente è stata presentata una nuova tecnica su struttura unicamente in nitinolo (Camilli, 2012). Il risultato emodinamico deve basarsi su controllo con milking manœuvre e/o Doppler intraoperatorio.

Dopo oltre un decennio di fase sperimentale, sono ora disponibili risultati favorevoli a lungo termine in studi clinici randomizzati multicentrici, qualora siano rispettate le indicazioni chirurgiche e di fattibilità della valvuloplastica esterna (Belcaro, 2011). Tuttavia deve essere considerato oggi il ridimensionamento dell'interesse per questa soluzione.

Raccomandazioni

La valvuloplastica esterna della grande safena a livello della valvola terminale e/o sub-terminale, previa accurata valutazione pre- ed intra-operatoria di fattibilità, può ancora rappresentare una valida terapia del reflusso safenico in circa il 5% dei pazienti con IVC da incontinenza valvolare safeno-femorale.

GRADO B IIA

CORREZIONE EMODINAMICA DELLA MALATTIA VENOSA CRONICA (CHIVA)

CHIVA è un acronimo, introdotto da Claude Franceschi nel 1988, che sta ad indicare una nuova strategia di correzione emodinamica ambulatoriale dell'insufficienza venosa cronica superficiale.

Questa chirurgia emodinamica può essere attuata con 2 modalità differenti, dette "Chiva 1" e "Chiva 2"

CHIVA TIPO 1. — La correzione dell'alterazione emodinamica in un unico tempo si realizza quando la perforante di rientro di un sistema safenico refluento è centrata sul tronco safenico stesso (shunt tipo 1 ed alcuni sottotipi di shunt tipo 3). Essa consiste nella deconnessione safeno-femorale con conservazione delle collaterali della crosse non refluenti e nella deconnessione dalla safena di tutte le tributarie insufficienti con o senza flebectomia. La perforante di rientro potrà o meno essere trattata con legatura-sezione della safena al di sotto del suo sbocco, ottenendo così la sua terminalizzazione. La buona riuscita emodinamica dell'intervento è data dalla presenza di un flusso retrogrado.

CHIVA TIPO 2. — La correzione dell'alterazione emodinamica in due tempi ha l'obiettivo di trasformare uno shunt di tipo III in uno shunt di tipo I. Si realizza quando la perforante di rientro di un sistema safenico refluento è centrata su di un ramo tributario, oppure sulla safena stessa quando è interposto un tratto safenico valvolato tra la perforante e l'origine della collaterale varicosa. In questi casi l'esecuzione contemporanea della deconnessione sia della giunzione safenofemorale sia delle collaterali varicose realizza un sistema safenico non drenante, con conseguente aumento del rischio di trombosi safenica o di recidiva a distanza.

Il primo tempo della CHIVA 2 consiste nella deconnessione a raso della parete safenica di detta tributaria e nella sua eventuale flebectomia. Nella maggioranza dei casi tale tempo realizza un sistema a flusso anterogrado, che può rimanere stabile nel tempo in percentuali variabili riportate in letteratura. Qualora il sistema sviluppa una perforante di rientro safenico, si passerà al secondo tempo della CHIVA 2, che consiste negli stessi gesti chirurgici descritti per la CHIVA 1.

Le prime serie di interventi CHIVA presentavano

un follow-up di tre anni in pubblicazioni di evidenza scientifica (L-G CIF, 2005). Alcuni più recenti RCT riportano risultati interessanti ottenibili anche a distanza con questa strategia (Carandina, 2008; Parés, 2010).

Raccomandazioni

Gli interventi CHIVA, pur validati da studi randomizzati, rimangono limitati per numero e difficoltà di riproducibilità.

La procedura CHIVA 2 non deve essere eseguita in safene con calibro superiore ai 10 mm alla coscia, specialmente se il tratto safenico sottostante all'origine delle collaterali è aplasico/ipoplasico, per il rischio di provocare una trombosi safenica a crosse aperta.

GRADO B IB

TRATTAMENTI ENDOVASCOLARI TERMOABLATIVI

L'eliminazione del reflusso safenico o di altri rami venosi tronculari, oltre che con lo stripping, si può ottenere anche con mezzi chimici e fisici.

Nel primo caso si parla più propriamente di scleroterapia; nel secondo caso di procedure termoablative endovascolari. Queste ultime si avvalgono di apparecchi che emettono o luce laser o radiofrequenza.

Queste due metodiche, anche se messe a punto di recente (nel 1999 è stata introdotta la radiofrequenza e nel 2001 il laser), hanno rapidamente acquisito consenso tra medici e pazienti al punto che, attualmente, negli USA, esse costituiscono la tecnica di trattamento delle varici safeniche più impiegata e le "Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum" raccomandano il loro utilizzo nel trattamento dell'incompetenza safenica, antepoendole anche alla chirurgia tradizionale "aperta", con grado di evidenza 1b (Gloviczki, 2011).

L'esperienza italiana, sviluppatasi sin dalla prima ora e attualmente con risultati a medio e lungo termine, permette di sostenere la validità dei trattamenti endovascolari, pur non abolendo alternative tradizionali o mini-invasive emodinamiche (Agus, 2006; Konthotannis, 2007-2009; Magi, 2009; Spreafico, 2011-2013).

Le tecniche termo ablative sono mirate all'occlusione del tronco safenico. Il trattamento delle branche varicose e di eventuali perforanti incompetenti

può essere eseguito, utilizzando le flebectomie, la scleroterapia, od anche la medesima tecnica termoablative laser, nella stessa seduta in cui viene trattato il tronco safenico o successivamente in una seduta dedicata.

ELEMENTI IN COMUNE TRA RADIOFREQUENZA E LASER ENDOVENOSO

Il meccanismo fisico con cui viene prodotto il danno termico della parete venosa è differente per il laser e la radiofrequenza, ma nelle due procedure sono molti gli elementi in comune:

1) entrambe sono procedure endovascolari, cioè si praticano introducendo nel vaso da trattare con la tecnica di Seldinger le fibre ottiche per il laser o i cateteri per la radiofrequenza, di solito mediante una puntura diretta del tronco venoso e con l'aiuto dell'ecografia (possibile, ma meno usato ormai l'accesso minichirurgico);

2) entrambe agiscono determinando un danno termico della parete venosa, che innesca il processo di flogosi parietale e quindi di sclerosi della vena trattata;

3) entrambe sono procedure eco-guidate. L'ecodoppler consente il posizionamento corretto del catetere/fibra ottica nel tronco safenico, il posizionamento ottimale e in sicurezza della punta del catetere/fibra ottica a circa 2 cm dalla giunzione safeno-femorale, l'esecuzione dell'anestesia tumescente all'interno della guaina safenica, il controllo intraoperatorio della progressione e dell'esito del trattamento. L'ecodoppler quindi è una garanzia stessa di sicurezza ed efficacia del trattamento termoablative;

4) entrambe sono procedure mini invasive, cioè non prevedono ferite chirurgiche; non necessitano inoltre dell'esecuzione della crossectomia da associare al trattamento termoablative, che è stato dimostrato non fornire un beneficio aggiuntivo al trattamento anche in studi con follow-up a 5 anni (Disselhoff, 2011);

5) entrambe possono essere eseguite in anestesia locale con/senza tumescenza, praticata dallo stesso operatore che esegue la termoablazione, risultando molto adatte a un trattamento realmente ambulatoriale;

5) per entrambe le procedure il tasso di complicanze è modesto, a patto di rispettare le regole di sicurezza ormai ben codificate in letteratura (Murad, 2011);

6) i risultati a distanza di entrambe le procedure

sono ottimi, con un tasso di occlusione del tronco safenico a 6 anni di follow-up molto alto, compreso tra il 90 e il 100% (van den Bos, 2009);

7) per entrambe le tecniche, specie se si utilizzano gli apparecchi di ultima generazione con il sistema fast per la radiofrequenza, disponibile dal 2007, ed il laser 1470 con fibra radiale per il laser endovenoso, disponibile dal 2008, il decorso postoperatorio è poco doloroso e pertanto consente una efficace e rapida ripresa delle attività personali, sociali e lavorative (Nijsten, 2009);

8) per entrambe è stato dimostrato un miglioramento sia dei sintomi causati dalle varici che della QoL del paziente (Nesbitt, 2011).

TRATTAMENTO CON RADIOFREQUENZA

Attualmente sono disponibili due cateteri per radiofrequenza, il closure fast (Radiofrequency-powered segmental thermal obliteration) e il RFiTT (Radiofrequency Induced Thermoablation).

Mentre la letteratura disponibile per il RFiTT è modesta e con aspetti discordanti, sia per quanto riguarda i risultati che la tecnica di trattamento (Tessmann, 2011), molti più dati sono disponibili sull'uso del closure fast. Per questa tecnica si confermano un basso tasso di complicanze e un decorso postoperatorio poco doloroso, con miglioramento della QoL (Proebstle, 2008) e un alto tasso di occlusione fino a 3 anni di follow-up (Nordon, 2011; Proebstle, 2011).

Punti di forza del catetere closure fast sono la rapidità, la standardizzazione e la semplificazione della fase di retrazione del catetere con un decorso post-trattamento poco doloroso. Il calibro del catetere di 7 French ne ostacola l'utilizzo nelle vene di piccolo calibro, ma per il trattamento della piccola safena e delle vene perforanti sono disponibili dei cateteri dedicati.

TRATTAMENTO CON LASER

Il materiale utilizzato per il laser endovenoso (EVLA: Endovenous Laser Ablation) si è evoluto negli anni, passando da quello originario che era un laser a diodi da 810 nm e fibra ottica di 600 micron a punta piatta (Min, 2001), ai laser a lunghezza d'onda progressivamente maggiore (940, 980, 1320, 1470, 1550 nm) e fibre ottiche con punta protetta (jacket fiber) per evitare il contatto con la parete venosa, o ad emissione radiale (radial fiber) per ottimizzare

circonferenzialmente il contatto tra luce laser e parete venosa.

Il gold standard attuale è costituito da un laser a diodi 1470 nm e fibra radiale.

Per questo specifico materiale la letteratura attualmente disponibile si va via via accrescendo (Schwarz, 2010; Doganci, 2010; Pannier, 2011), ma è la letteratura in generale sull'EVLA molto vasta, essendo indicizzati su PubMed oltre 400 articoli.

Numerosi studi osservazionali su gruppi ampi di pazienti, studi randomizzati e meta-analisi hanno confermato un basso tasso di complicanze, un alto tasso di occlusione del tronco safenico tra il 100 e il 90% fino a 6 anni di follow-up, un miglioramento dei sintomi e della qualità della vita (van den Bos, 2009; Murad, 2011; Nesbitt, 2011).

Punti di forza dell'EVLA, specie utilizzando i materiali più recenti, sono l'efficacia, valutata come tasso di occlusione all'ecodoppler del tronco trattato, estremamente elevato; la disponibilità di fibre ottiche di vario calibro che permettono di trattare qualsiasi vena varicosa; un decorso postoperatorio poco doloroso e simile a quello ottenibile con la radiofrequenza; un costo del materiale monouso inferiore a quello della radiofrequenza.

CONFRONTO TRA SCLEROTERAPIA E TECNICHE TERMOABLATIVE

In uno studio randomizzato la scleroterapia è stata gravata da un tasso di ricanalizzazioni significativamente maggiore rispetto alle tecniche termoablative (a 1 anno, 16.3% di ricanalizzazioni *versus* 5.8% dell'EVLA e 4.8% della radiofrequenza), anche se è stata associata a un recupero post-procedurale più rapido e a minor dolore post-trattamento rispetto all'EVLA (Rasmussen, 2011).

CONFRONTO TRA CHIRURGIA E TECNICHE TERMOABLATIVE

Sempre nel medesimo studio randomizzato (Rasmussen, 2011), le tecniche termoablative hanno dimostrato tassi di fallimento a un anno simili a quelli della chirurgia tradizionale aperta (5.8% per il laser, 4.8% per la radiofrequenza e 4.8% per la chirurgia). Viceversa la ripresa delle normali attività e del lavoro è stata più rapida con le tecniche termoablative rispetto alla chirurgia, con valori statisticamente significativi.

Raccomandazioni

Entrambe le procedure termoablative endovascolari sono validate dalla letteratura scientifica internazionale e sono attualmente considerate preferibili a un intervento tradizionale di crossectomia e safenectomia per stripping.

GRADO BIA

[7b] TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE VENE PERFORANTI INCOMPETENTI DEL 3° MEDIO E DISTALE DI GAMBA

Malgrado l'associazione tra Insufficienza Venosa Cronica (IVC) e perforanti incompetenti del 3° medio e distale di gamba sia stata descritta da oltre un secolo, ed il trattamento dalle perforanti incompetenti risalga agli inizi del secolo scorso, ancora oggi l'esatto ruolo rivestito dalle perforanti incompetenti nella IVC non è stato sufficientemente chiarito e risultano pertanto non ancora codificati i relativi trattamenti.

Una chirurgia particolarmente invasiva, rappresentata dalla legatura sottofasciale delle perforanti, è stata la tecnica più impiegata per oltre un trentennio (Linton, 1938), (Cockett, 1953, 1955), (Dodd, 1964). L'introduzione negli anni '80 della SEPS (Subfascial Endoscopic Perforator vein Surgery) ha ridotto significativamente l'invasività del trattamento, riducendo parimenti il tasso di complicità della ferita chirurgica. (Hauer, 1985), (O'Donnell, 1992), (Gloviczki, 1996), (Conrad, 1994), (Bergan, 1996), (Wittens, 1995).

Questa tecnica è stata largamente usata sino alla scorsa decade (Gloviczki, 1999), per essere poi progressivamente sostituita, in molti centri, da procedure basate sull'ablazione chimica (Masuda, 2006) o termica (Whiteley, 2003), (Peden, 2007), (Proebstle, 2007), (Hingorani, 2009).

Attualmente le tecniche ablative sono più diffuse e dal punto di vista chirurgico l'idea di un approccio mini invasivo (incisioni limitate per legature isolate selettive) è preferito rispetto ad un ampio accesso (tecnica di Linton e similari).

Non esiste tuttavia ancora consenso su quale sia la tecnica migliore, né se la legatura o l'ablazione delle perforanti possa portare benefici certi al paziente affetto da IVC.

Malgrado esistano diversi studi indicanti la SEPS come un metodo avente sicuri effetti benefici sui sintomi correlati alla IVC, risulta ancora difficile sta-

bilire il ruolo della SEPS isolata, dal momento che nella maggior parte dei casi il trattamento è stato associato a chirurgia del SVS sistema venoso superficiale (Tenbrook, 2004).

Il ruolo della SEPS è stato indagato sia in pazienti con IVC (classe C3-C6) che in pazienti con varici (classe C2).

Per quanto riguarda i risultati relativi alla SEPS in pazienti con varici (C2), un RCT (Kianifard, 2007) ha comparato un gruppo di pazienti sottoposti a SEPS più legatura alta e stripping safenico ad un gruppo con SEPS isolata, riporta l'assenza di vantaggi, ad un anno, nell'associazione SEPS e chirurgia superficiale. I principali parametri considerati sono stati dolore, recidiva varicosa e QOL (Quality of live).

Analoghe conclusioni sono riportate dal RCT ove la legatura alta della grande safena isolata o associata a SEPS, non appare correlata ad un anno a significative differenze tra i due gruppi, sia in termini di guarigione che di recidiva dell'ulcera (Nelzen, 2011).

Per quanto riguarda i pazienti con IVC (C3-C6) disponiamo dei risultati del North American SEPS Registry che riporta i positivi risultati di guarigione dell'ulcera nell'88% dei casi ad un anno, con recidiva ulcerosa pari al 16% ad un anno e 28% a due anni (Gloviczki, 1999). La percentuale di recidiva ulcerosa non è risultata significativamente diversa in pazienti sottoposti a SEPS isolata o a SEPS associata a chirurgia del SVS.

Particolarmente confortante nei riguardi della SEPS è uno studio prospettico che riporta una percentuale di guarigione dell'ulcera a 5 anni pari all'87% (Nelzen, 2000). Tuttavia la chirurgia a carico del SVS è risultata associata anche in questo studio nell'89% dei casi, rendendo difficile distinguere l'esatto ruolo della SEPS.

Una metanalisi mostra come la SEPS fornisca un indubbio beneficio nel breve periodo nei riguardi di guarigione dell'ulcera e delle sue recidive, e risultati inoltre sicura e con basso numero di complicità (Luebke, 2009).

Non disponiamo tuttavia al momento di studi riportanti risultati nel lungo periodo, eccezion fatta per studi retrospettivi di coorte (Tawes, 2003; Bianchi, 2003; Obermayer, 2006). Tra questi uno studio riporta il confortante risultato di un tasso di guarigione dell'ulcera pari al 92%, con una recidiva del 4% a nove anni in pazienti C4-6 (Tawes, 2003). Anche in questo studio tuttavia, il 55% dei pazienti era stato sottoposto a chirurgia associata a carico del SVS.

La ricomparsa di perforanti incompetenti negli arti sottoposti a SEPS è inoltre importante (Van Rij, 2005; Roka, 2006).

Parallelamente all'introduzione della schiuma associata a tecnica ecoguidata in campo scleroterapico e del laser a radiofrequenza in tema di ablazione termica delle varici, la SEPS, è stata progressivamente sostituita dalla PAPS (Percutaneous Ablation of Perforator). Disponiamo purtroppo di pochi studi in merito, di tipo osservazionale e con corto follow-up (O'Donnell, 2010; Alden, 2013). Sembra tuttavia che la recidiva sia di ulcere che di perforanti insufficienti sia particolarmente elevata (Masuda, 2006).

Il ruolo emodinamico delle perforanti non è ancora ben stabilito sia in classe C2, come risulta da uno studio prospettico (Van Near, 2009), che, ancor più, in classe C3-6 dove, come rilevato in altro studio (Rabe, 2003), ove non risulta superiore il ruolo della SEPS associata alla chirurgia del SVS rispetto alla compressione isolata nei riguardi di guarigione e recidiva ulcerosa.

Diversi studi mostrano infine come le perforanti possano riacquistare competenza a seguito di chirurgia isolata del SVS, in un terzo dei casi rendendo pertanto inutile o forse dannoso un preliminare trattamento (Hauer, 1985; Padberg, 1996; Mendes, 2003; Blomgren, 2005; Nelzén, 2011). Tale possibilità non si realizza in genere quando un reflusso venoso profondo sia associato (Stuart, 1998). Un miglioramento emodinamico documentato da pletismografia ad aria e rilevazione della pressione venosa è stato riportato dopo SEPS associata a chirurgia del SVS, ma non in caso di SEPS isolata, malgrado in quest'ultimo caso, fosse stato comunque ottenuto un miglioramento clinico (Akeson, 1990; Rhodes, 1998).

In sintesi, gli elementi scientifici, di cui siamo in possesso, non supportano una eventuale associazione di trattamento delle perforanti, sia in termini di chirurgia aperta che ablativa, associato alla chirurgia del SVS in pazienti in classe C2.

Nei pazienti con IVC (C3-6), ed in particolare nei pazienti C6, un trattamento delle perforanti può essere indicato quando il trattamento del SVS non abbia condotto a risultato o lo stesso si deteriori precocemente nel tempo (recidiva ulcerosa). Esiste tuttavia un moderato grado di evidenza per questa indicazione.

Malgrado non esista allo stato attuale delle conoscenze consenso unanime su quale tecnica sia preferibile per trattare le perforanti incompetenti (SEPS,

Scleroterapia ecoguidata, Ablazione termica), si suggerisce di trattare le stesse con tecniche meno invasive, in considerazione dell'alto tasso di recidive legato ad ogni trattamento ed in considerazione inoltre dello scarso livello di evidenza sui benefici apportati dal trattamento delle perforanti in aggiunta al trattamento del SVS ed alla terapia compressiva. Il trattamento delle perforanti nella IVC deve essere preceduto da un'attenta valutazione del Sistema Venoso Profondo, indagando quadri caratterizzati da devalvulazione (sindrome post trombotica, reflusso venoso profondo di tipo primitivo) con reflusso assiale e quadri caratterizzati da ostacolato deflusso prossimale (ostruzioni di tipo post trombotico, sindrome di May Thurner) in quanto la possibilità di correzione a tale livello deve essere contemplata nel bilancio terapeutico della IVC. Dopo un completo inquadramento diagnostico, la scelta di trattare le perforanti deve avvenire dopo una adeguata preparazione e sufficiente esperienza sulla tecnica impiegata, il trattamento delle stesse con SEPS deve comunque essere riservata a Centri con comprovata esperienza in ambito di trattamento della IVC severa.

Ulteriori RCT sono necessari per poter realmente valutare il ruolo isolato di atti terapeutici che usualmente vengono effettuati in associazione, quali chirurgia venosa superficiale, terapia compressiva e trattamento delle perforanti nei pazienti con IVC severa.

[7c] TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE VARICI RECIDIVE

DEFINIZIONE

Il termine varici recidive comprende ogni varice, residua o ricorrente, presente in un paziente precedentemente trattato con metodi non conservativi.

La VEIN-TERM Consensus (Eklöf, 2009) ha adottato l'acronimo PREVAIT (PREsence of Varices After operatIve Treatment) in sostituzione del precedente REVAS (REcurent Varices After Surgery), in considerazione della possibilità di recidive anche a seguito di trattamenti non chirurgici (Perin, 2000).

Le recidive possono essere determinate da diverse cause, classificabili in tre principali gruppi:

- errori tecnici (Blomgren, 2004; Allaf, 2005; Geier 2008);
- errori tattici (Rutherford, 2001; Creton, 2004);

— evoluzione della malattia varicosa con comparsa di nuovi varici per dilatazione di vene preesistenti o per neovascolarizzazione (Jones, 1996; Glass, 1998; De Maeseener, 1999; Geier, 2005). Il ruolo di quest'ultima è ancora controverso (El Wajeh, 2004; Egan, 2006; Lemasle, 2009).

INCIDENZA

La maggior parte degli studi sulle recidive sono retrospettivi e riguardano la chirurgia classica (Fischer, 2006). Disponiamo solamente di due studi prospettici con follow up di 5 anni (van Rij, 2003; Kostas, 2004).

Nello studio di van Rij' sono stati studiati 127 arti (C2-6) ed il tasso cumulativo di recidive a 5 anni è stato di 51.7%. Nello studio di Kostas, il tasso di recidiva a 5 anni è stato del 28% (suddiviso in neovascolarizzazione 29%, evoluzione della malattia 25%, varici residue 11% e quadri misti 36%).

Per quanto riguarda le tecniche termoablative, radiofrequenza (RF) e laser endovenoso (EVLA), disponiamo di uno studio prospettico riportante un tasso di recidive a 5 anni del 27.4% per la RF (Hinchliffe, 2006). Lo studio dell'Italian Endovenous Working Group (IEWG) riporta un tasso di recidiva del 6% a 36 mesi dopo EVLA (Agus, 2006).

Per quanto riguarda l'ablazione chimica, cioè la scleroterapia ecoguidata con schiuma (UGFS), è riportato un tasso di ricanalizzazione a due anni del 36% (Hamel-Desnos, 2007).

DIAGNOSTICA

Un accurato esame clinico associato ad una precisa indagine anamnestica dovranno essere integrati da una valutazione ecocolor Doppler (ECD) estesa al sistema venoso profondo e delle perforanti (De Maeseener, 1997; Geier, 2009).

La valutazione ECD dovrà fornire una mappa topografica accurata, stabilire la presenza e l'entità dei reflussi, prestando particolare attenzione all'eventuale presenza di reflussi ad origine pelvica (Ali, 2007).

Nel sospetto anamnestico, clinico o strumentale di pregressa o concomitante patologia del sistema venoso profondo si renderà necessaria una integrazione diagnostica basata su tecniche pletismografiche, flebografiche, angioTAC o RMN a seconda dei casi, prima di sottoporre il paziente ad ulteriore trattamento (Maleti, 2011).

TRATTAMENTO

Le varici recidive possono essere trattate con chirurgia aperta, ablazione chimica, ablazione termica, embolizzazione di vene gonadiche e/o pelviche (Gloviczki, 2011).

Il ruolo degli interventi di revisione a livello giunzionale, femorale o popliteo, da alcuni ancora difeso (Frings, 2004), è stato recentemente messo in discussione in considerazione delle difficoltà tecniche e delle elevata incidenza di complicanze (Hayden, 2001).

Va inoltre aggiunto che i reinterventi a livello inguinale non possono definirsi definitivi, né completi ed i tentativi di renderli tali mediante diversi accorgimenti tecnici (Gibbs, 1999; De Maeseener 2007; Heim, 2008) o con l'interposizione di patch di materiali vari, non sono stati coronati da successo (Bhatti, 2000; Creton, 2002; De Maeseener, 2002 e 2004).

L'introduzione della UGFS ha consentito di poter gestire la recidiva in sede inguinale in modo notevolmente meno invasivo ed associato ad un miglior successo. Nello studio di Darvall il reflusso è stato completamente neutralizzato nel 93% dei casi di recidive trattate e malgrado una nuova recidiva si sia presentata con un tasso superiore rispetto a quello atteso per una revisione chirurgica, la possibilità di reintervenire con una ulteriore seduta UGFS rende tale tecnica particolarmente vantaggiosa (Ferrara, 2005; O'Hare, 2008; Darvall, 2011).

Il trattamento del solo reservoir varicoso, mediante multiple flebectomie, come suggerito già da alcuni anni (Creton, 2007; Pittaluga, 2010), o mediante ablazione termica, associate o meno a scleroterapia, rappresenta attualmente la linea di trattamento più impiegata (van Groenendael, 2009; Anchala 2010; Nwaejike, 2010).

Va ricordato come in presenza di reflusi gonadici o pelvici l'embolizzazione di questi territori conduca ad significativo miglioramento di segni e sintomi (Asciutto, 2010).

Nei casi in cui la recidiva sia correlata all'insufficienza di perforanti l'utilizzo di legatura sottofasciale delle perforanti (SEPS) è suggerito da alcuni autori (Mikati, 2010), ma negata da altri (van Neer, 2006), ed il ruolo di tale metodica nel trattamento delle varici recidive rimane in discussione.

In sintesi, malgrado la tendenza attuale sia quella di indirizzarsi verso trattamenti meno invasivi rispetto alla chirurgia aperta nel trattamento delle varici

recidive, ulteriori studi sono necessari per validare le tecniche attualmente in uso.

Raccomandazioni

— Il trattamento conservativo (terapia compressiva e farmaci) dovrebbe essere suggerito in pazienti asintomatici e senza segni clinici severi, non interessati all'aspetto cosmetico delle varici. In questi casi un follow up è comunque consigliabile.

GRADO 2C

— In pazienti sintomatici il trattamento delle varici recidive è consigliato, ma fortemente raccomandato in pazienti con insufficienza venosa cronica (C3 – C6), dopo adeguata valutazione del sistema venoso profondo.

Grado 1C

— Malgrado non esistano trials controllati randomizzati comparanti chirurgia, ablazione termica e chimica nel trattamento delle varici recidive, l'attuale letteratura offre un generale consenso nell'indicare come primo trattamento la UGFS in quanto semplice, economica, poco invasiva, facilmente ripetibile ed efficiente.

GRADO 2C

— In presenza di varici cateterizzabili e di calibro non trascurabile, l'ablazione termica è indicata. La scelta tra quest'ultima ed altre metodiche è condizionata dalla esperienza del flebologo.

GRADO 2C

— Quando a livello giunzionale sia identificabile un reflusso massivo con rilevante calibro all'origine, un intervento di revisione chirurgica dovrà essere preso in considerazione, soprattutto quando la UGFS risulti fallimentare. Gli interventi chirurgici di revisione giunzionale dovranno essere di norma effettuati da chirurghi di comprovata esperienza ed eseguiti in ambienti idonei alla gestione ed al controllo di una eventuale complicanza vascolare maggiore.

GRADO 2C

[7d] TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL REFLUSSO VENOSO PROFONDO

GENERALITA'

Si definisce reflusso venoso profondo (RVP) un reflusso discontinuo gravitazionale ortostatico a carico del sistema venoso profondo (SVP). L'area anatomi-

ca sulla quale il reflusso si estrinseca può essere più o meno estesa, configurando diversi gradi. Il primo grado identifica un reflusso esteso fino al terzo prossimale di coscia, il secondo sino a livello popliteo, il terzo esteso distalmente interessante l'intera assialità dell'arto (Kistner, 1986).

Un RVP di terzo grado è riscontrabile nel 10% dei pazienti che presentano alterazioni cutanee ed ulcerazioni (C4; C6). Il RVP è raramente isolato, nella maggior parte dei pazienti risulta associato con reflussi superficiali e con incompetenza delle vene perforanti.

Dal punto di vista eziologico il RVP può essere suddiviso in primitivo (EP), secondario (ES) e congenito (EC). La forma secondaria è la più rappresentata; le lesioni di tipo post-trombotico incidono infatti in una percentuale pari al 60-85% dei pazienti.

Il RVP di tipo primitivo è meno comune ed è dovuto ad anomalie strutturali della parete venosa e delle valvole.

Il RVP di tipo congenito, caratterizzato dalla assenza delle valvole venose, è molto raro.

Il RVP è in genere correlato con insufficienza venosa cronica (IVC) severa (C4b-C6); tuttavia, quadri ben compensati, senza segni di IVC possono essere riscontrati.

Il reflusso, in ogni sua forma (EP, ES, EC) può essere associato ad un processo ostruttivo iliaco (Raju, 2006; Neglén, 2007).

INDICAZIONI

Dal momento che il RVP, nella maggior parte dei casi, è associato ad insufficienza venosa superficiale, il trattamento a carico del SVP può avvenire solamente dopo avere trattato preliminarmente quest'ultimo e, malgrado ciò, non sia stato ottenuto un riequilibrio dell'arto. Si intende per riequilibrio dell'arto il raggiungimento di una condizione clinica caratterizzata da assenza di lesioni trofiche di tipo ulcerativo o flogistico e da sintomi controllabili con presidi fisici o farmacologici tali da non alterare in modo significativo la qualità di vita e creando comunque uno stato che sia ben accetto da parte del paziente stesso.

Il fallimento della terapia conservativa e farmacologica nel controllo di sintomi quali dolore, edema, alterazioni cutanee ed ulcera, riducenti la qualità di vita del soggetto, nonchè recidive plurime a carico del sistema venoso superficiale richiedenti mol-

teplici atti correttivi risultanti inefficaci nel breve periodo, pongono indicazione ad eventuale azione correttiva a carico del sistema venoso profondo. Dal momento che il reflusso risulta associato in 2/3 dei casi a processo ostruttivo (stenosante) prossimale (a livello iliaco), la prima attenzione andrà rivolta alla ricerca di tale eventualità che, se presente, dovrà essere trattata in prima istanza (Raju, 2010).

La correzione del RVP è riservata ai pazienti con quadro puro di tipo refluyente o con quadro misto (ostruzione sovra inguinale, reflusso sotto inguinale), nei quali la componente ostruttiva prossimale sia stata risolta, ma non sia stato ottenuto un riequilibrio dell'arto (Maleti, 2011).

I pazienti candidati a chirurgia venosa profonda richiedono adeguate indagini preoperatorie per valutarne l'operabilità: duplex scanner con eventuale B-flow technology (Lurie, 2003), flebografia (ascendente, transfemorale o transbrachiale) (Lugli, 2012), pletismografia ad aria (Criado, 1998). La flebografia TC o RMN possono risultare utili nella definizione di particolari quadri clinici. La rilevazione della pressione venosa dinamica può essere eseguita in alternativa alla pletismografia ad aria.

Ognuna di queste indagini presenta delle limitazioni, per cui l'indicazione al trattamento scaturirà dall'insieme delle informazioni fornite. Particolarmente utile è l'IVUS che rappresenta il gold standard (Neglen, 2002) nell'identificazione e quantizzazione morfologica delle stenosi iliache, tuttavia esso risulta applicabile in una fase già operativa mentre risulta difficilmente applicabile in una fase diagnostica preliminare.

TRATTAMENTO

Nei casi di RVP di tipo primitivo, l'elemento di prima scelta è rappresentato dalla valvuloplastica interna (Maleti, 2011) 5. Questa tecnica ha portato a risultati in termini di periodo libero da ulcere, riduzione del dolore e miglioramento della qualità di vita in almeno il 70% dei casi (Masuda, 1994; Lehtola, 2008). Sue varianti, quali la valvuloplastica esterna transparietale e transcomissurale, non hanno portato a risultati altrettanto soddisfacenti (Raju, 1996; Nishibe, 2001; Tripath, 2004; Rosales, 2006).

L'utilizzo di manicotti esterni creati per ridurre il diametro del lume hanno portato a risultati variabili, ma in genere meno soddisfacenti della valvuloplastica (Camilli, 1994; Akesson, 1999; Lane, 2003).

In RVP di tipo secondario la valvuloplastica è possibile solamente in rare occasioni a carico di nidi valvolari parzialmente danneggiati. Gli interventi di referenza sono pertanto rappresentati dalla transposizione femorale, dal trapianto valvolato e dalla creazione di una neovalvola. Il trapianto e la transposizione sono fattibili solo in un numero limitato di casi per problemi tecnici, quali inadeguatezza di calibro o incompetenza valvolare del segmento donatore per il trapianto, assenza di anatomia permissiva o incompetenza di femorale profonda per la transposizione.

La creazione di una neovalvola è possibile nella maggior parte dei casi, ma risulta difficile sul piano tecnico e deve pertanto essere eseguita da chirurghi addestrati a tale chirurgia. I risultati dopo transposizione e trapianto per reflusso di tipo secondario sono meno soddisfacenti rispetto a quelli riportati a seguito di valvuloplastica per reflusso primitivo, ma sono comunque in grado di mantenere lunghi periodi di assenza di lesioni trofiche in oltre la metà dei casi (Taheri, 1985; Eriksson, 1988; Masuda, 1994; Raju, 1996; Sottiurai, 1996; Perrin, 2000; Kabbani, 2011).

Più promettenti sono i risultati relativi alla creazione di neovalvola, ma si tratta ancora di serie limitate ed attribuibili a pochi gruppi di lavoro (Plagnol, 1999; Maleti, 2006).

Non sono stati riportati, in oltre 50 anni di chirurgia del sistema venoso profondo, nè mortalità, nè complicanze maggiori e pertanto la chirurgia correttiva del reflusso venoso profondo può essere considerata una chirurgia sicura.

La chirurgia del SVP richiede una adeguata terapia anticoagulante, che andrà protratta, in genere, per sei mesi successivi all'atto chirurgico. Sono state riportate trombosi segmentali postoperatorie in serie in cui la scoagulazione completa non era stata applicata.

Non esiste sfortunatamente una correlazione lineare tra risultati clinici ed emodinamici, per cui un miglioramento clinico può non essere collegato ad un miglioramento strumentale. Tale discrepanza può dipendere dalle limitazioni correlate alla diagnostica strumentale nell'esplorare adeguatamente la fisiopatologia del SVP. Sintomi e severità dei segni clinici rappresentano dunque, al momento, lo strumento migliore per determinare quali pazienti possano beneficiare della chirurgia del SVP e quale risultato sia stato ottenuto.

Raccomandazioni

Controlli prospettici randomizzati confrontanti la chirurgia del SVP e la terapia conservativa non sono ancora disponibili per la loro difficoltà esecutiva e questo spiega come la chirurgia del RVP risulti indicata solamente dopo fallimento della terapia conservativa e non in prima istanza.

GRADO CIII

La chirurgia del sistema venoso profondo, per le correlate difficoltà tecniche e gestionali, è riservata a centri specializzati di chirurgia vascolare con specifiche competenze e comprovata esperienza nel campo.

GRADO CIII

[8] SCLEROTERAPIA

La scleroterapia è l'ablazione chimica mirata delle varici tramite iniezione di un agente sclerosante liquido o in forma di schiuma. La sostanza sclerosante distrugge l'endotelio venoso e potenzialmente gli strati più esterni della parete venosa.

Questa stesura deriva dal ruolo della componente flebologica italiana nella Commissione per le Linee-guida Europee sulla Scleroterapia tenutasi a Mainz (G) nel maggio 2012.

Inoltre deve essere preliminarmente segnalato come allo stato attuale per quanto riguarda la scleroterapia in schiuma il trattamento è off label in Italia (vedi nota AIFA, febbraio 2013).

Un atto sclerosante efficace è seguito, nel lungo termine, dalla trasformazione delle vene trattate in cordoni fibrosi, processo noto come sclerosi (Hamel-Desnos, 2007; Chen, 2012). Obiettivi della scleroterapia sono:

- Ablazione delle varici
- Prevenzione e trattamento delle complicanze dell'insufficienza venosa cronica (IVC)
- Miglioramento e/o scomparsa dei sintomi; miglioramento della qualità di vita
- Miglioramento della funzionalità venosa
- Miglioramento dell'aspetto estetico

Indicazioni

La scleroterapia risulta oggi indicata per tutti i tipi di vene, in particolare:

Safene incontinenti (Hamel-Desnos, 2007; Ouvre, 2008; Rabe, 2008; Rasmussen, 2011; Shadid,

2012); tributarie varicose (Myers, 2007); perforanti incontinenti (Van Neer, 2006; Myers, 2007); reticolari (Alos, 2006; Rabe, 2010; Uncu, 2010; Peterson, 2012; Zhang, 2012);

Teleangectasie (Alos, 2006; Rabe, 2010; Uncu, 2010; Peterson, 2012); varici residue e recidive successive a precedenti trattamenti (Kakkos, 2006; Coleridge Smith, 2006-2009; Myers, 2007; Bradbury, 2010); varici di origine pelvica (Kakkos, 2006; Paraskevas, 2011);

Varici peri-ulcerose (Stücker, 2006; Hertzman, 2007; Pang, 2010); malformazioni venose (Yamaki, 2008).

La scleroterapia con liquido è in generale considerata metodo di prima scelta per il trattamento delle varici C1 (reticolari, teleangectasie) (Kern, 2004; Rabe, 2008-2010; Peterson, 2012).

La scleroterapia con schiuma sclerosante è un'opzione terapeutica supplementare per le varici C1 (Uncu, 2010, Alos, 2006).

Nel trattamento delle safene incontinenti, l'ablazione termica o la chirurgia rappresentano metodi ben consolidati. Ciononostante, anche la scleroterapia rappresenta una valida opzione come dimostrato da studi caso-controllo e randomizzati prospettici controllati condotti negli ultimi anni (Wright, 2006; Hamel-Desnos, 2007; Rabe, 2008; Gohel, 2010; Rasmussen, 2011).

Controindicazioni

— Le controindicazioni assolute alla scleroterapia sia liquida che sotto forma di schiuma sono condivise a livello internazionale (Rabe, 2008; Bradbury, 2010; Guex, 2005); ed altrettanto quelle relative (Rabe, 2008; Bradbury, 2010; Guex, 2005).

— Assolute: allergia nota allo sclerosante; TVP acuta e/o EP; infezione locale nell'area da sclerosare o infezione generalizzata severa; immobilità o allettamento prolungato.

— Inoltre, per la sola schiuma sclerosante: shunt dx-sx noto anamnesticamente (per es. pervietà del forame ovale sintomatica).

— Relative (obbligatoria una valutazione del rapporto rischio/beneficio): gravidanza; allattamento (interrompere l'allattamento per 2-3 gg); arteriopatia periferica severa; scadenti condizioni generali; marcata diatesi allergica; alto rischio tromboembolico (es. storia di eventi tromboembolici, severa trombo-

filia nota, stati di ipercoagulabilità, neoplasia attiva); trombosi venosa superficiale acuta.

— Ancora, per la sola schiuma sclerosante: disturbi neurologici, inclusa emicrania, successivi a precedente trattamento con schiuma sclerosante.

Il trattamento anticoagulante non è di per sè controindicazione alla scleroterapia (Tessari, 2001; Hamel-Desnos, 2009).

Agenti sclerosanti

Gli agenti sclerosanti utilizzati in Italia sono: il polidododecano o lauromacrogol 400 (POL) e il tetradecilsolfato di sodio (TDS) secondo schemi ormai codificati sia in termini di concentrazioni che di volumi in relazione ai vasi da trattare (vedi Tabella III).

Specificatamente per vene di piccolo calibro e teleangectasie è largamente usata la glicerina cromica.

Ulteriori agenti proposti ed utilizzabili in Italia, sotto forma di sostanze galeniche, sono il sodio salicilato, il potassio salicilato e una combinazione di glicerina e sodio salicilato (Capurro, 2010).

Tecniche di iniezioni e materiali

Scleroterapia sotto controllo visivo

Nel trattamento delle teleangectasie o delle varici reticolari, si consiglia di iniettare con l'arto in posizione orizzontale. Si consiglia l'uso di aghi sottili (sino a 32 G). Può essere usata la tecnica dell'air-block. Nell'iniezione di liquidi, questa deve essere lenta, possibilmente frazionata, controllando che l'ago sia sempre dentro la vena. Il trattamento di tronchi venosi di maggior calibro deve prevedere il posizionamento dell'arto in posizione orizzontale, l'utilizzo di aghi o cateteri di calibro variabile a seconda del vaso da trattare. L'iniezione diretta dentro una perforante o dentro la giunzione safenica deve essere evitata.

Scleroterapia ecoguidata

La scleroterapia ecoguidata con liquido o con schiuma sclerosante ha dimostrato di essere efficace nel trattamento delle safene, delle tributarie, delle perforanti, delle recidive inguinali e poplitee e nelle malformazioni venose. La vena da trattare e le arterie in vicinanza devono essere identificate ecograficamente prima della puntura. Quando si debba trattare la safena con puntura diretta, si raccomanda che

TABELLA III. — Volumi suggeriti per iniezione degli sclerosanti liquidi (POL e TDS) (Kreussler 2012, STD 2012).

Indicazioni	Volume/per iniezione
Telangiectasie (C1)	Sino a 0.2 mL
Varici reticolari (C1)	Sino a 0.5 mL
Varici (C2)	Sino a 2.0 mL

la puntura venosa sia fatta nella coscia prossimale (vena grande safena e vena safena accessoria anteriore) o nel polpaccio (vena piccola safena). In tutti gli altri casi la vena dovrebbe essere punta nel punto più sicuro e di più immediato accesso. Nel controllo ecografico post-iniezione la distribuzione della sclerosante e la reazione della vena, incluso lo spasmo, devono essere verificate. Sul modello della CHIVA, è stata anche proposta la metodica eco-sclerosi emodinamica conservativa (ESEC), suffragata da uno studio clinico, nella quale la tecnica di iniezione mirata è indirizzata alla oblitterazione delle tributarie varicose, evitando di pungere direttamente il tronco safenico (Bernardini, 2007).

Schiuma sclerosante

Sclerosanti detergenti come il POL o TDS possono essere trasformati in una schiuma con microbolle tramite tecniche specifiche. La schiuma sclerosante viene prodotta dal mescolamento turbolento di gas e liquido contenuti in due siringhe connesse da un tre vie (metodo Tessari) o da un connettore a 2 vie (metodo Tessari DSS). La scleroterapia con schiuma sclerosante può essere eseguita con o senza guida ecografica. (Yamaki, 2012). Per migliorare la sicurezza della schiuma sclerosante si consiglia di iniettare una schiuma altamente viscosa nelle varici, evitare i movimenti del paziente o della gamba per qualche minuto dopo l'iniezione, e evitare manovre di Valsalva peri procedurali. Per una proporzione ottimale di sclerosante liquido e gas nella produzione di schiuma sclerosante si tende a rispettare il rapporto 1 a 4 (1 parte liquida e 4 parti aria) o 1 a 5.

Il tipo di gas (aria o gas fisiologici) utilizzato per preparare la schiuma rappresentano un argomento controverso. Se vengono iniettati alti volumi di schiuma sclerosante, l'utilizzo di schiume a basso contenuto di azoto sembra ridurre l'insorgenza di effetti collaterali reversibili e a rapida insorgenza. (Morrison, 2008-2010).

RSC/SC/CT

AIFA/RSC/P/ 17018



Roma, 15 febbraio 2013

Alla cortese attenzione del
 Prof. Stefano de Franciscis
 GC Congressi
 Via P. Borsieri, 12
 00195 Roma
 e p.c.
 Prof. Luca Pani
 Sede

OGGETTO: Modalità di utilizzo del Farmaco Sclerosante.

Gentile Prof. de Franciscis,

la presente è in merito alla sua nota pari oggetto datata 31/01/2013, nella quale ha inteso sottoporre a codesta Agenzia alcuni quesiti relativi alle modalità di utilizzo di farmaci sclerosanti nell'uso terapeutico in corso di malattia da insufficienza venosa, sotto forma di foam (schiuma). Premesso che per i farmaci in commercio in Italia per la terapia sclerosante la "modalità d'uso prevista" è sempre la via endovenosa in somministrazione liquida e che la consuetudine, da alcuni anni diffusa, di utilizzare tali farmaci sotto forma di "foam", pur confortata da una bibliografia numerosa, non è stata ancora chiaramente validata, e che non è stato riscontrato alcuno studio di farmacocinetica e farmacodinamica della formulazione in "foam", si ritiene opportuno, ad integrazione della nostra precedente Nota del 4 settembre 2009, fornire le seguenti risposte ai vostri quesiti:

1. L'uso nella formulazione "foam" deve essere configurato come "off label".
2. Non è chiaro cosa si intende per "caratterizzanti dell'uso "off label"".
3. Gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica relativi alla somministrazione liquida non possono essere trasferiti alla formulazione in "foam".
4. L'uso dei Farmaci sclerosanti indicati e previsti come somministrazione liquida endovenosa non è consentito in Italia sotto diversa formulazione (foam): di qui l'uso off label.
5. Per quanto riguarda il Fibrovein, il «*particolarmente adatto ad essere iniettato sotto forma di mousse*» è un'affermazione generica. Deve essere riportato nella "Sezione 3.0 Forma Farmaceutica" del RCP.
6. Non solo è possibile, ma è obbligatorio richiedere direttamente al paziente un Consenso Informato per l'autorizzazione alla somministrazione di un prodotto ad uso "off label".

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco - Via del Tritone, 181 - 00187 Roma - Tel. 06.5978401 - www.agenziafarmaco.gov.it

Pagina 1 di 2

Figura 4. — Nota AIFA per l'uso della schiuma sclerosante.

7. Anche l'eventualità del Consenso Informato non assolve il medico dalle complicità e dai rischi connessi alla procedura, in quanto egli se ne assume la responsabilità.
8. Per la procedura per l'autorizzazione si può fare riferimento alla legge 8 aprile 1998, n. 94, di conversione del D.L. 17 febbraio 1998, n. 23 (c.d. di Bella) art.3, comma 2, dove non si cita alcuna preventiva autorizzazione né del Comitato etico, né dell'Autorità regolatoria.
9. L'uso di un farmaco "off label" è consentito in tutte le strutture, siano esse accreditate SSN o studi privati.
10. Per quel che riguarda l'effettuazione di valutazioni e ricerche di farmacocinetica e farmacodinamica della modalità non prevista, il Decreto del Ministero della salute 21 dicembre 2007 (vedere allegato 1, punto 4.1), pubblicato sul Supplemento Ordinario n. 51 alla Gazzetta Ufficiale n. 53 del 3 marzo 2008, elenca le strutture in cui è possibile effettuare sperimentazioni cliniche con medicinali.

Il Decreto Ministeriale 19 marzo 1998 "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali" (pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale 122 del 28/5/98 e modificato dal DM 7/10/98 e dal DM 7/11/08) è inerente ai requisiti che devono possedere invece i centri privati che desiderano partecipare alle suddette sperimentazioni cliniche.

Cordiali saluti

Il Dirigente

(Carlo Tomino)

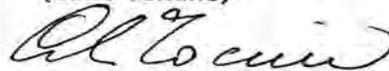


Figura 4. — Nota AIFA per l'uso della schiuma sclerosante.

TABELLA IV. — Concentrazioni suggerite POL e TDS per la schiuma sclerosante (Kern P. 2004, Rabe E. 2010, Peterson JD: 2012, Alos J. 2006, Uncu H. 2010, Rasmussen LH. 2011, Stücker M 2006, Hertzman PA. 2007, Pang KH. 2010, Yamani T. 2008, Blaise S. 2010, Blaise S. 2011, Van Neer P. 2006, Myers KA. 2007, Myers KA. 2008, Coleridge Smith 2006, Coleridge Smith 2009, Myers KA. 2007, Breu FX. 2008, Hamel-Desnos C. 2007, Ceulen RPM. 2007, Rathbun S. 2012, Bradbury AW. 2010).

Indicazioni	Concentrazioni % POL	Concentrazioni % TDS
Telangiectasie	sino a 0.25%	sino a 0.25%
Varici reticolari	sino a 0.5%	sino a 0.5%
Tributarie varicose	sino a 2%	sino a 1%
Vene Safene		
< 4 mm	sino a 1%	sino a 1%
≥ 4 mm and ≤ 8 mm	1-3%	1-3%
> 8 mm	3%	3%
Vene perforanti incontinenti	1-3%	1-3%
Varici recidive	1-3%	1-3%
Malformazioni Venose	1-3%	1-3%

In Italia l'uso dei Farmaci Sclerosanti è ammesso per via endovenosa per somministrazione liquida.

L'uso della formulazione in schiuma (foam) deve essere considerato off-label e deve configurarsi in un trattamento "nominale" evitando l'uso "esteso ed indifferenziato". (Note AIFA 88633 – 4 sept 2009; 17018 – 15 feb 2013 – Figura 4).

Produzione della schiuma sclerosante

Non vi è evidenza scientifica sul limite massimo del volume di schiuma sclerosante iniettabile per sessione. Nella Consensus europea sulla schiuma sclerosante un massimo di 10 cc di schiuma sclerosante è stato considerato quale limite di sicurezza (Breu, 2008). L'incidenza di complicanze tromboemboliche ed effetti collaterali transitori (disturbi visivi ad es.) aumenta all'aumentare dei volumi di schiuma sclerosante (Myers, 2008). Si consiglia di non superare un massimo di 10 cc di schiuma sclerosante per seduta in casi routinari. Volumi maggiori di schiuma sclerosante sono utilizzabili secondo una valutazione rischio/beneficio individuale. Le Aziende produttrici consigliano di scegliere concentrazioni di mezzo sclerosante in relazione al diametro del segmento venoso da trattare. Concentrazioni e volumi sono indicativi e possono variare secondo il parere medico (vedi Tabella IV).

Diagnostica pre-scleroterapica e documentazione

La valutazione diagnostica nella MVC include la raccolta anamnestica, l'esame obiettivo e l'indagine

Eco-color-Doppler (ECD). L'ECD risulta particolarmente utile nello studio dei tronchi safenici, delle giunzioni safeniche e delle collaterali incontinenti, come nell'evidenziazione dei cambiamenti post-trombotici nel circolo profondo e nella pianificazione dell'atto terapeutico (Blomgren, 2005; Coleridge Smith, 2006; De Maeseneer, 2011). La valutazione ECD dovrebbe inoltre esprimersi sulla competenza della valvola safenica terminale e pre-terminale. In caso di teleangectasie e varici reticolari, un Doppler ad onda continua al posto dell'eco-color-Doppler può risultare sufficiente.

L'indagine ECD è fortemente consigliata prima del trattamento scleroterapico nei pazienti con varici recidive ed in pazienti con malformazioni venose.

Non risulta necessario eseguire una indagine routinaria per slatentizzare shunt dx-sx o trombofilia prima di un atto scleroterapico (Breu, 2008).

Prima dell'atto scleroterapico, il paziente va edotto circa: i trattamenti alternativi con rispettivi pro e contro; occorre fornire dettagli dell'atto scleroterapico e del decorso post-trattamento; informare sui rischi, gli effetti collaterali più frequenti. Riguardo al risultato atteso dalla scleroterapia il paziente dovrebbe essere informato circa le percentuali di successo e recidiva attese, della necessità eventuale di un follow up a breve/medio termine, dell'eventuale necessità di successive sedute scleroterapiche, in particolare per varici di grosso calibro. La maggior efficacia della schiuma sclerosante rispetto al liquido e il suo inferiore rischio di iniezioni intra-arteriose, ma anche circa il maggior rischio di incorrere in taluni effetti collaterali (vedi complicanze e rischi).

TABELLA V. — Concentrazioni suggerite POL e TDS nella scleroterapia liquida (Kreussler 2012, STD 2012).

Indicazioni	Concentrazioni % POL	Concentrazioni % TDS
Telangiectasie	0.25 – 0.5	0.1 - 0.2
Varici reticolari	0.5 – 1	Sino a 0.5
Piccole varici	1	1
Varici di calibre medio	2 -3	1 – 3
Varici di grande calibre	3	3

Ove succeda, il paziente dovrebbe essere informato anche circa l'utilizzo off label dei prodotti scleroterapici e degli agenti per produzione della schiuma sclerosante.

Il Consenso Informato non assolve il medico, che somministra un farmaco off-label, dalle complicanze e dai rischi connessi a tale procedura (note AIFA 2009/2013).

Gestione post-trattamento

Dopo scleroterapia, la compressione medica può esser applicata all'arto trattato. Possono esser utilizzati bendaggi o calze elastiche. Indossare calze elastiche per 3 settimane dopo il trattamento delle teleangectasie migliora il risultato. Un'immobilità prolungata e viaggi di lunga distanza nel primo periodo post-scleroterapico possono incrementare il rischio trombotico. La rimozione dell'eventuale coagulo residuo post-scleroterapia con o senza guida ecografica dovrebbe esser eseguito ove possibile nelle settimane successive al trattamento.

Per determinare il risultato post-scleroterapico raccomandiamo una valutazione clinica nelle teleangectasie e nelle reticolari (C1) ed una valutazione clinica ed ECD nelle varici (C2) e nelle malformazioni venose. L'indagine ECD dovrebbe includere la manovra di Valsalva e/o le manovre di compressione/rilasciamento, secondo le linee guida UIP (De Maeseneer, 2011) (Tabella V).

Rischi e complicanze

Se eseguita correttamente la scleroterapia è un efficace metodo terapeutico con bassa incidenza di complicanze (Rathbun, 2012). Gli eventi avversi post-scleroterapia sono ben descritti in letteratura e sono rappresentati, seppur in numero estremamente esiguo, da una vasta gamma di complicanze, con

TABELLA VI. — Eventi avversi dopo scleroterapia (adattata e modificata da Guex JJ. 2010).

Denominazione	Incidenza	
Molto comune	≥ 10 %	
Comune	≥ 1 % - < 10 %	
Non comune	≥ 0.1 % - < 1 %	
Raro	≥ 0.01 % - < 0.1 %	
Molto raro e casi isolati	< 0.01 %	

Tipo di evento avverso	Frequenza	
	Con liquido	Con schiuma sclerosante
<i>Complicanze Severe</i>		
Anafilassi	Casi isolati	Casi isolati
Vasta necrosi tissutale	Casi isolati	Casi isolati
Ictus e TIA	Casi isolati	Casi isolati
TVP distal (prevalentemente intramuscolare)	Raro	Non comune
TVP prossimale	Molto raro	Molto raro
Embolia Polmonare	Casi isolati	Casi isolati
Lesione di nervi motori	Casi isolati	Casi isolati
<i>Complicanze Benigne</i>		
Disturbi visivi	Molto raro	Non comune
Cefalea ed emicrania	Molto raro	Non comune
Lesioni di nervi sensitivi	Non riportato	Raro
Costrizione toracica	Molto raro	Molto raro
Tosse secca	Molto raro	Molto raro
Trombosi venosa superficiale	Non definito	Non definito
Reazione cutanea (allergia locale)	Molto raro	Moltoraro
Matting	Comune	Comune
Pigmentazione residua	Comune	Comune
Necrosi cutanea lieve	Raro	Molto raro
Embolia cutis medicamentosa	Molto raro	Molto raro

quadri clinici e prognosi estremamente variabili (Gillet, 2009; Guex, 2010; Cavezzi, 2012; Sarvanathan, 2012) (Tabella VI).

Ictus e TIA

Fra gli ictus post-scleroterapia dobbiamo distinguere quelli correlati a embolismo paradossale da trombosi, solitamente con ritardo della comparsa sintomatologica, che sono stati descritti anche in seguito ad altre tipologie di trattamento (Caggiati, 2010), ed ictus correlati ad embolismo gassoso paradossale con insorgenza rapida, quale specifica complicanza della scleroterapia con schiuma sclerosante (Parsi, 2011; Gillet, 2011).

È fondamentale notare come tutti i pazienti con ictus post-scleroterapia correlati ad embolia gassosa paradossale, abbiano poi avuto un recupero totale o pressochè totale. Ad oggi nessuno di questi ictus ha mostrato conseguenze significative (Gillet, 2011).

Casi isolati di ictus accertati o TIA con insorgenza tardiva dei sintomi sono stati descritti sia dopo scleroterapia con liquido che con schiuma sclerosante, rappresentando sempre forme di tromboembolismo paradossale (Parsi, 2011).

TVP ed EP

Pochi dati sono presenti in letteratura relativamente all'effettiva frequenza di TVP occorsa dopo scleroterapia liquida, dal momento che la TVP occorre tanto in pazienti sintomatici che asintomatici. Eventi tromboembolici severi (TVP prossimale, EP) accadono molto raramente dopo la scleroterapia (Hamel-Desnos, 2011).

La frequenza globale di eventi tromboembolici è inferiore all'1%; in una metanalisi la frequenza di TVP era 0.6% (Jia, 2007). La maggior parte delle TVP sono distali e la maggior parte dei casi riscontrati all'indagine ECD sono asintomatici (Guex, 2005; Gillet, 2009).

L'uso di grandi volumi di sostanza sclerosante, soprattutto in forma di schiuma sclerosante, aumenta il rischio di trombosi (Wright, 2006; Forlee, 2006; Breu, 2008; Myers, 2007).

Le stesse considerazioni si applicano ai pazienti con precedenti tromboembolici o trombofilici.

In questi, il rapporto rischio/beneficio deve essere calcolato con grande attenzione e misure profilattiche addizionali devono essere adottate (Breu, 2008; Hamel-Desnos, 2009). Altri fattori di rischio, come sovrappeso o immobilità, devono essere considerati.

Disturbi visivi, cefalea, emicrania

Sintomi transitori simil-emicrania possono essere osservati dopo qualsiasi tipo di scleroterapia. Accadono più frequentemente dopo la schiuma sclerosante piuttosto che con la forma liquida (Kern, 2004; Gillet, 2009). È stato suggerito che uno shunt dx-sx (forame ovale pervio), presente approssimativamente nel 30% della popolazione, possa essere un fattore permissivo del passaggio delle bolle dal circolo venoso a quello arterioso. (Morrison, 2006; Passariello, 2007; Parsi, 2011-2012).

Disturbi visivi occorsi dopo la scleroterapia possono corrispondere ad un'emicrania con aura e non ad eventi cerebro-vascolari ischemici transitori (Gillet, 2010).

Non vi è una chiara evidenza di relazione fra le bol-

le e i disturbi neurologici o visivi. Recenti evidenze hanno dimostrato un rilascio di endotelina 1 dal vaso trattato con scleroterapia con liquido o schiuma sclerosante (Frullini, 2011-2012).

Trombosi venosa superficiale

In letteratura vengono riportate frequenze fra 0 e 45.8%, con un valore medio di 4.7% (Jia, 2007; Guex, 2005; Cavezzi, 2012); in ogni caso, la trombosi superficiale post-scleroterapia accade, ma con frequenza sconosciuta.

Necrosi cutanea ed embolia cutis medicamentosa

La necrosi cutanea è stata descritta a seguito degli stravasi di sclerosante ad alta concentrazione e raramente dopo iniezioni intravascolari propriamente eseguite con sclerosanti in basse concentrazioni (Schuller-Petrovic, 2011).

Pigmentazione residua

La pigmentazione cutanea è stata riportata con frequenze variabili fra 0.3% e 30% nel breve termine (Reich-Schupke, 2010). In generale, questo fenomeno si risolve lentamente in alcune settimane o mesi. L'incidenza di pigmentazione sembra essere maggiore dopo schiuma sclerosante (Guex, 2005).

Coaguli intravenosi dovrebbero essere rimossi con mini-incisioni e spremitura del coagulo per ridurre il rischio di pigmentazione.

Matting

Il matting, neoformazione di fini teleangiectasie nell'area della vena sclerosata, può essere una reazione imprevedibile del paziente, o dovuta a sovradosaggio/reflussi residui.

Efficacia

La scleroterapia, liquida o schiuma sclerosante, è un metodo efficace e sicuro nel trattamento delle teleangiectasie, delle varici reticolari, delle varici in genere (Hamel-Desnos, 2007; Rabe, 2008; Coleridge Smith, 2009; Ceulen Pang, 2010).

La forma liquida è il metodo di scelta per il trattamento delle telangiectasie e delle varici reticolari, portando ad un miglioramento superiore al 90%,

evidente alla fine del trattamento. (Kern, 2004; Kern, 2007; Rabe, 2010; Peterson, 2012).

La schiuma sclerosante rappresenta un metodo alternativo per l'ablazione delle telangiectasie, delle varici reticolari con valori di occlusione ed effetti collaterali comparabili se vengono utilizzati concentrazioni e volume più bassi rispetto al liquido (Uncu, 2010).

La schiuma sclerosante per il trattamento degli assi safenici risulta significativamente più efficace della forma liquida (Hamel-Desnos, 2007; Ouvry, 2008; Rabe, 2008).

Se paragonata alla crossectomia con stripping e alla ablazione termica, la scleroterapia con schiuma sclerosante mostra solamente percentuali di ricanalizzazione/fallimento più alte nel medio-termine (Rasmussen, 2011; Shadid, 2012). La qualità di vita e la scomparsa sintomatologica procedono nella stessa misura a seguito di trattamento chirurgico o endovascolare termico (Rasmussen, 2011).

Anche la scleroterapia dell'asse safenico con catetere lungo è risultata efficace (Brodersen, 2007; Kölbl, 2007; Parsi, 2009; Cavezzi, 2009).

La scleroterapia delle varici peri-ulcerose migliora il tasso di guarigione (Stücker, 2006; Pang, 2010).

La schiuma sclerosante è più efficace del liquido nelle malformazioni venose (Yamaki, 2008).

La schiuma sclerosante risulta efficace nel trattamento delle varici recidive, delle safene accessorie, delle varici non safeniche e delle perforanti incontinenti (Kakkos, 2006; Coleridge Smith, 2006-2009; Myers, 2008; Bradbury, 2010).

La compressione con calze elastiche o bendaggi post-scleroterapia migliora il risultato sulle teleangiectasie (Kern, 2007; Nootheti, 2009) e l'incidenza di pigmentazione tende a diminuire. Non esistono ancora evidenze scientifiche circa l'elastocompressione post-scleroterapia (Hamel-Desnos, 2010). Ciononostante la compressione potrebbe possedere avere effetti positivi dopo la scleroterapia (Ferrara, 2009; Zarca, 2012).

Raccomandazione 1

Raccomandiamo la scleroterapia con liquido come prima scelta per il trattamento delle teleangiectasie e delle varici reticolari.

GRADO A IA

L'utilizzo della schiuma sclerosante nelle varici C1 rappresenta un metodo alternativo.

GRADO B IIB

Raccomandazione 2

Raccomandiamo l'utilizzo di schiuma sclerosante rispetto al liquido nel trattamento degli assi safenici (GRADO 1A), delle malformazioni venose.

GRADO B IIB

e delle varici recidive, delle safene accessorie, delle varici non safeniche, delle perforanti incontinenti.

GRADO B IIB

Raccomandazione 3

Raccomandiamo di eseguire un secondo trattamento scleroterapico in caso di parziale ricanalizzazione del vaso al follow up.

GRADO B IA

Raccomandazione 4

Raccomandiamo la scleroterapia delle varici in prossimità dell'ulcera al fine di accelerarne la guarigione.

GRADO B IA

Raccomandazione 5

Raccomandiamo i seguenti valori di concentrazione e volume per iniezione nella scleroterapia liquida (Vedi Appendice 1 tabella IV e V).

Le concentrazioni ed i volumi sono indicativi e possono essere modificati a discrezione del medico.

GRADO CIII

Raccomandazione 6

Raccomandiamo le tecniche con il 3 vie (metodo Tessari) o con il connettore a 2 vie (metodo Tessari DSS) per la produzione di schiuma sclerosante destinata a tutte le indicazioni.

GRADO A IB

Raccomandazione 7

Raccomandiamo l'utilizzo di aria ambiente come gas per la produzione di schiuma sclerosante per tutte le indicazioni

GRADO A IB,

o una miscela di anidride carbonica ed ossigeno.

GRADO B IIB

Ringraziamenti: si ringrazia il Dr. Sergio Giancesini per il suo contributo alla stesura del testo in Italiano.

[9] FLEBOLOGIA ESTETICA

Introduzione

L'estetica, che deriva dall'antica parola greca *aìsthesis* (sensazione, percezione, sensibilità), è oggi appannaggio soprattutto della filosofia attraverso l'esperienza "artistico-estetica", ma non solo ad essa, avendo raggiunto altre realtà fra cui l'aspetto sensibile delle forme e delle cose. L'estetica si è quindi aggiunta nel concetto di risultato o outcome terapeutico estetico modificando in tal modo nei decenni le metodologie terapeutiche in molti settori della medicina e chirurgia.

Per alcuni versi, buona parte della flebologia implica una valutazione e la ricerca di un risultato estetico. Il quadro principe della clinica venosa cronica – le vene varicose – è sempre stato considerato anche inestetismo, per lo meno a partire dalle varici del console romano Caio Mario ("Aveva due gambe coperte da varici molto grosse. Contrariato da questa deformità", Plutarco, *Vite Parallele*). La Flebologia pur non disponendo di una specifica letteratura su questo outcome per la mancanza di trials clinici randomizzati o di studi validati secondo EBM, presenta comunque una letteratura EBM che al suo interno considera l'esito estetico riportando proposte ed esperienze personali di gruppi qualificati. Inoltre, in Francia, pubblicazioni specializzate come *Phlébologie* e la *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* ne trattano; ed in Italia il periodico scientifico *La medicina estetica*, sovente. Come accennato, pur non esistendo una codifica EBM di Flebologia Estetica, questa è in ambito specialistico accettata a partire dal 1986 (Donadi, 1985; Bacci, 2009; Agus, 2012). In particolare, essa interessa gli stadi iniziali della MVC, in parte preminentemente "estetici" (classi CEAP C1, 2, 3), ed alcune patologie spesso associate e/o aggravanti come la panniculopatia edematofibrotica (PEF) o il lipoedema. Oltre i quadri patologici inestetici, tuttavia la Flebologia estetica offre anche una ulteriore considerazione, forse la più pertinente, ossia di essere intesa oggi come "una filosofia di approccio terapeutico", atta a ridurre gli inestetismi post-terapeutici, frequenti e spesso imprevedibili, grazie al grande impulso apportato dalle soluzioni terapeutiche specifiche su questo aspetto a partire dalla scleroterapia e dalla flebectomia ambulatoriale, descritta da Robert Muller fin dal 1960, che ha rappresentato sicuramente la porta d'ingresso del concetto di atto

terapeutico estetico in flebologia (Muller, 1985; Ricci, 2005; Bacci, 2009).

La chirurgia si è arricchita più recentemente di contributi significativi con l'introduzione di nuove tecniche appositamente migliorative del lato estetico quali la CHIVA e i trattamenti endovascolari con uso di Laser e RF.

Devono poi essere considerate infine, sotto questo aspetto, sia i possibili inestetismi post-terapeutici, non rari (discromie e matting), sia alcune terapie proposte come estetiche (Laser terapia, luce pulsata, carbossiterapia, ossigeno-ozonoterapia, mesoterapia, endermologie, fleboterapia tridimensionale ambulatoriale o TRAP, ecc).

Di non minor importanza, le implicazioni economiche della Flebologia estetica acquistano inoltre un ruolo non irrilevante in epoca di revisione della spesa pubblica in sanità e razionamento delle cure per i quadri patologici più severi. In UK da tempo sono stati presi in considerazione questi temi con analisi di vantaggi e svantaggi dell'esclusione di trattamenti rimborsabili dal NHS (Quaba, 1999; Wright, 1999).

Teleangiectasie e scleroterapia

Pur rientrando la trattazione nel capitolo specifico della scleroterapia, le teleangiectasie rivestono un ruolo primario nel capitolo della Flebologia estetica e pertanto richiedono considerazioni apposite.

Le teleangiectasie degli arti inferiori (TAI), spesso comunemente denominate "capillari" per sottolinearne l'aspetto di inestetismo, sono presenti in circa il 50% della popolazione femminile giovane-adulta, mentre sono più rare nei maschi. Si tratta, come definito da Von Graf nel 1807 (Marangoni, 2006), di una dilatazione dei vasi periferici di piccolo calibro (0,1-1,0mm) del plesso vascolare subpapillare dermico, di diverso colore (blue-rosso-viola). Per varici reticolari o venulectasie o microvarici propriamente dette si intendono venule di oltre 1,0mm fino ad un massimo di 3,0mm. con un colore, più spesso, blue-verdognolo (Ouvry, 1991; Somjen, 1999). A tal proposito si ricorda che l'epidermide non ha vascolarizzazione, la quale termina alle papille dermo-epidermiche, e che lo spessore medio del derma (derma papillare e derma reticolare) è di circa 2,0-4,0mm. Le venule non presentano muscolatura fino ad un diametro esterno di 50 μ m (l'eritrocita misura circa 7-8 μ m), il loro endotelio permeabile, presenta poche tight junctions. Tale venule sono quindi, essenzial-

mente condotti formati da uno strato di cellule endoteliali piatte, ovali o poligonali circondate da una lamina basale. Le venule postcapillari (10-30µm) si formano dalla confluenza di due o più capillari, ed al loro esterno si trovano i periciti, cellule dotate di contrattilità e di proprietà staminali.

La presenza di TAI degli arti inferiori si presta ad una serie di considerazioni pre-terapeutiche (strategia terapeutica) che possono essere così riassunte:

1. Teleangiectasie associate ad insufficienza del circolo superficiale safenico e/o tributarie safeniche, sindrome post-trombotica, etc.

2. Teleangiectasie non associate ad insufficienza del circolo superficiale (PEF, Lipodistrofie, etc).

3. Telangiectasie secondarie a cause genetiche (Nevi vascolari, Angiodisplasie, Emangiomas Atassia teleangiectasica, etc), a dermatie (sclerodermia, Rendu-Osler, PEF, etc), a farmaci (estrogeni, steroidi sistemici e topici, chemioterapici, etc).

Le teleangiectasie sono collegate al circolo venoso superficiale e/o circolo venoso profondo in circa il 50% dei casi (Biegeleisen, 1987; Goldman 1999).

Non sempre esiste una vena nutrice, da cui originano le TAI, ma spesso l'abolizione di una vena reticolare (non nutrice ma di drenaggio o collettrice) può causare un matting (neoangiogenesi reattiva). In tali casi, non infrequenti, le TAI sembrerebbero legate ad un drenaggio venoso difficoltoso (PEF, lipodistrofie, etc).

Generalmente nelle TAI rosse il flusso può essere veloce (High Flow Telangiectasias), mentre in quelle blu è lento. Alcuni autori dimostrano, con studi emodinamici (ecocolordoppler ad alta risoluzione), la presenza di AVA nel 3,7% su una coorte di 500 pazienti studiati (Kanter, 1995). Esistono diverse classificazioni morfologiche (spider, arboriformi, filiformi, puntiformi, ecc) e colorimetriche (rosso acceso, rosso chiaro, blu, ecc).

Questo elenco di considerazioni, deve indurre sempre, ad uno studio emodinamico venoso accurato, con eventuale cartografia, in quanto il vecchio detto "dall'alto in basso e dal grande al piccolo" noto ai scleroterapisti, non è sempre valido e pertanto, le TAI non sono solo primitive o essenziali, ma spesso secondarie ad altre cause che vanno sempre attentamente ricercate e valutate. Risulta ovvio quindi che un'area teleangiectasica secondaria ad incontinenza del sistema safenico, richieda in primis il trattamento dell'asse safenico incontinente.

Il Teleangiectatic Matting è caratterizzato dalla comparsa di sottilissimi vasi di colore rosso acceso (<0,2mm), soprattutto nella sede sottoposta a trattamento scleroterapico e talora anche nei trattamenti chirurgici e/o laser. Tale macchia teleangiectasica, avrebbe una incidenza di circa il 16% dei pazienti sottoposti a terapia sclerosante (Davis, 1990), rassomiglia quasi ad un'area angiomatosa e non è di semplice risoluzione, è fondamentalmente un inestetismo anche se può occasionalmente associarsi a dolore ed edema. I meccanismi eziopatogenetici enunciati sono:

1. Ostruzione del deflusso venoso o trombosi endoluminale.

2. Secrezione di eparina dalle mastcellule.

3. Rilascio di fattori endoteliali neoangiogenetici.

4. Stimoli flogistici.

5. Recettori degli estrogeni (Sadick, 1999).

Il telangiectatic matting si risolverebbe spontaneamente, in circa il 90% dei casi entro 12 mesi.

Alcune delle condizioni sotto elencate aumenterebbero il rischio di matting (Goldman, 1995; Sadick, 1999):

1. Obesità, gravidanza, terapia estrogenica, terapia cortisonica di lunga durata.

2. Pazienti con rosacea, storia di matting.

In definitiva i dati della letteratura orientano verso una sclerosi troppo forte o un'abolizione del deflusso venoso come errore della strategia terapeutica (abolizione delle vene reticolari di deflusso dell'area teleangiectasica), mentre il ruolo dei recettori degli estrogeni non sembra aver avuto un serio riscontro.

Le metodiche oggi presenti per la terapia delle teleangiectasie degli arti inferiori possono essere così riassunte:

— Microsclerosi (liquidi o schiume).

— Lasers (532nm, Dye-laser, Laser 808 con fibra nuda a contatto da 100-200µ, etc), luce pulsata, etc.

— Lasers frazionato o con scanner.

— Radiofrequenza.

Dopo l'introduzione delle schiume nel trattamento delle varicosità reticolari e delle TAI, la letteratura più recente sembra ridimensionarle a causa di una maggiore incidenza di inestetismi post-sclerosi (pigmentazione, etc), a fronte di risultati sovrapponibili ai farmaci liquidi.

Gli attuali orientamenti sono:

— Rao *et al.* non riporta sostanziali differenze dal

confronto fra forma liquida e schiuma fra polidocanolo e sodium tetracecysulphate (STS) nella terapia delle varici e delle teleangiectasie (Rao, 2005).

— Kern dimostra nel suo lavoro la superiorità del liquido (glicerina cromica e polidocanolo 0,25%) *versus* schiuma con polidocanolo 0,25%, dimostrando, in particolare, i migliori risultati con glicerina cromica (Kern, 2008).

— Hamel-Desnos *et al.* riporta che dai pochi trials di confronto tra liquido-schiuma, non esistono dati per affermare la superiorità del liquido vs schiuma e viceversa, per le varici reticolari e le teleangiectasie, mentre nel trattamento delle varici safeniche la schiuma è più efficace del liquido (Hamel-Desnos, 2009).

— Palm *et al.* afferma in uno studio retrospettivo condotto tra il 2009-2003 che la schiuma è valida ed è gravata da maggiori effetti collaterali solo se si superano i volumi consigliati dalle linee guida (Palm, 2010).

— Guex *et al.* nello studio Francese riporta non sostanziali differenze di efficacia tra liquidi e schiume (polidocanolo), ma maggiore incidenza di disturbi collaterali visivi, etc) con la schiuma (Guex, 2010).

— Rabe *et al.* nel suo studio EASI dimostra la superiorità del polidocanolo nel trattamento delle varici reticolari e teleangiectasie vs il STS e le soluzioni ipertoniche, considerando il polidocanolo come gold standard (Rabe, 2010).

— Hncu *et al.* in una comparazione tra forma liquida e schiuma del polidocanolo non rileva sostanziali differenze in termini di effetti collaterali, ma dimostra la maggiore efficacia della schiuma (Uncu, 2010).

Gli effetti collaterali quali i disturbi visivi, l'emicrania, etc sarebbero legati secondo alcuni autori al rilascio di endotelina (Frullini, 2011) o di istamina (Ferrara, 2012).

Sadick rimarca il concetto di MSC (Minimal Sclerosant Concentration) efficace, in base al calibro del vaso da trattare, al profilo del paziente, alla esperienza del medico e alle raccomandazioni FDA (Sadick, 2010).

Goldman raccomanda la forma liquida della glicerina cromica o STS 0,25%, o polidocanolo 0,5% , o soluzione ipertonica salina 11,7% nelle teleangiectasie (Goldman, 2010).

Schuller *et al.* dimostra in animali da laboratorio che l'iniezione sottocutanea a concentrazioni cre-

scenti di 0,5%-1,0%-2,0%-3,0% di polidocanolo, sia liquido che in schiuma, non sarebbe responsabile della necrosi cutanea (Schuller, 2011).

Parsi dimostra i diversi effetti sui fattori della coagulazione del polidocanolo e del STS e del diverso legame con l'albumina. In particolare dimostra che il STS a basse concentrazioni (<0,3%) presentano un effetto pro-trombotico e antifibrinolitico, mentre concentrazioni >0,3% hanno un effetto anticoagulante simil-eparinico (il polidocanolo non avrebbe tale effetto). Il suggerimento pratico di questo autore è di "iniettare e non infondere", ossia usare concentrazioni più alte con volumi bassi (Parsi, 2010).

La fototermolisi con l'ausilio di laser frazionati trova applicazione specifica proprio nel teleangiectatic matting come dimostrato da alcuni autori (Glaich, 2007) mediante il Fraxel SR 1550nm.

Altre applicazioni utili nel trattamento delle TAI sono:

— Laser diodico 532.

— Laser 808 per contatto diretto della fibra nuda da 200 micron, con i seguenti parametri 3-5watt-200 on-300 off numero spot 2-4 secondo alcuni autori (Lonardi, 2009).

— Neodymium YAG laser-long pulse.

— Radiofrequenza con particolari apparecchiature (EVRF) dotate di generatori di corrente ad elevata frequenza (0,2-10MHz) e l'ausilio di particolari aghi teflonati tranne che alla punta, in grado di determinare un danno termico puntiforme elevato solo sulla teleangiectasia.

Da questa breve disamina si possono trarre alcune considerazioni di ordine pratico:

a) le sostanze sclerosanti liquide come la glicerina cromica il polidocanolo e il STS a basse concentrazioni (0,25%-0,12%) sono considerate preferibili per la scleroterapia delle teleangiectasie;

b) il matting è spesso un errore nella strategia terapeutica, tende a risolversi spontaneamente dopo circa 12 mesi e si giova di terapie con laser-frazionato che sembrano più idonee nei casi in cui non si può aspettare un lasso di tempo molto lungo;

c) infine, molti studi dimostrano che la terapia compressiva (anche se solo eccentrica) migliora i risultati della scleroterapia e riduce gli effetti collaterali indesiderati (iperpigmentazione, etc) (Goldman, 1990; Kern, 2007; Nootheti, 2009). Inoltre, la compressione di per sé può migliorare l'outcome QoL in presenza di teleangiectasie e vene reticolari sintomatiche (Schul, 2011).

d) le tecniche Laser risentono molto del fototipo e possono determinare zone di ipopigmentazione, e necessitano di una specifica e adeguata preparazione di base.

Iperpigmentazione post-scleroterapica

La reale incidenza di tale complicanza (Goldman, 1987-1995; Georgiev, 1990) è probabilmente sottostimata e comunque oscilla tra il 10 e il 30% circa (Avramovic, 1989). La pigmentazione residua è in assoluto la complicanza più frequente (3,5% su 7200 pazienti trattati), mentre l' Australian Polidocanol Study (Conrad, 1994) riporta una incidenza dello 0,31% su 8177 arti inferiori ad un anno dalla terapia sclerosante. Molti studi hanno evidenziato il ruolo dell'emosiderina nel determinismo di tale inestetismo, che sarebbe anche direttamente proporzionale alla potenza dell'agente sclerosante e al suo sovradosaggio. Molte terapie sono state proposte da numerosi autori (peeling con agenti chelanti (Myers, 1966) come l'acido Tioglicolico o Mercaptoacetico (Thibault, 1992; Izzo, 1993, 2001, 2006) o il Tricloroacetico (Bernier, 1989), sistemi laser, etc. Un buona condotta strategia e tecnica scleroterapica (Khunger, 2011) ed elastocompressiva (Frullini, 2002), sarebbe essenziale nel ridurre tale inestetismo che ha una maggiore incidenza nei soggetti con fototipo più alto. I prodotti topici antimelanici non darebbero risultati univoci e costanti e la produzione di melanina sarebbe, per alcuni autori, subordinata al ferro emosiderinico, mentre altri autori recentemente (Caggiati, 2010, 2011; Brizzio, 2012; Izzo, 2013) segnalano il ruolo dell'accumulo di ferro non solo ai fini iperpigmentogeni ma anche della Lipodermatosclerosi (CEAP-C4) e dell'ulcera venosa ed il ruolo di nuovi chelanti biologici topici.

Fleboterapia rigenerativa tridimensionale ambulatoriale (TRAP)

La fleboterapia rigenerativa tridimensionale ambulatoriale (TRAP), è una metodica iniettiva endovenosa non scleroterapica, che quindi non occluderebbe le varici, ma anzi agirebbe sulle pareti dei vasi venosi delle vene perforanti e del circolo venoso superficiale "rigenerandole". Viene infatti propagandata dai media come una "cura rinforzativa della parete venosa varicosa" con restringimento del lume venoso e ripristino della funzione valvolare e la con-

seguinte scomparsa delle varici, in particolare delle varici reticolari e teleangiectasie. L'ideatore di tale metodica (Capurro, 2010) parla di "rigenerazione" con ripristino della funzione vasale venosa alterata, mediante l'iniezione endovenosa di una soluzione farmacologica non sclero-occludente (salicilato di sodio 4-6% tamponato in veicolo idroglicerico), mediante una tecnica iniettiva tridimensionale (circa 12 ml a 45ml per seduta, in relazione alla gravità della patologia) in modo da correggere la dilatazione delle vene e l'insufficienza valvolare sia a livello del circolo perforante che superficiale contemporaneamente. Le troppe bizzarrie del razionale di questa tecnica, proposta in realtà da circa 10 anni, in convegni di medicina estetica, unite alla mancanza di una casistica validata, nonché di una analisi credibile dei risultati, pongono seri dubbi su una recente diffusione "commerciale" della pratica e della sua reale validità ed efficacia terapeutica.

Chirurgia venosa ed estetica

L'outcome estetico e della QoL della chirurgia venosa superficiale è sempre stato in qualche misura presente nell'opera del chirurgo e nella richiesta del paziente, perché la sua soddisfazione è direttamente proporzionale alla sparizione delle inestetiche varici, ma solo in anni recenti è divenuta esigenza esplicita fino ad essere ricompresa in Consensus Document e Linee guida (Kundu, 2007; Gloviczki, 2011). Ciò è derivato principalmente dall'introduzione delle nuove tecniche chirurgiche mini-invasive endovascolari. L'outcome estetico e sulla QoL è pertanto oggi ricompreso in numerosi trial a cui si rimanda per la valutazione, anche se alcuni hanno espressamente indicato questo aspetto come importante (Mekako, 2006; Agus, 2011).

Deve essere considerato peraltro come interventi chirurgici con outcome emodinamico ottimale (abolizione dei reflussi), possano non avere corrispondente outcome estetico se non con contemporaneo o dilazionato trattamento delle varicosità minori mediante flebectomie o scleroterapia.

Fitoterapia

Molto utilizzata in flebologia estetica, trova infatti una maggior giustificazione che in terapia della malattia venosa cronica a cui si rivolge l'uso dei farmaci.

Dal punto di vista clinico è soprattutto il segno edema degli arti inferiori, a valenza tanto sintomatologica quanto estetica ed a molteplice genesi che obbliga a diagnosi differenziali, che beneficia dell'uso di prodotti fitoterapici. L'analisi di questa è ricompresa nell'apposito capitolo della terapia medica farmacologica.

Il loro uso in Flebologia estetica in ogni caso è indicato nell'ambito di trattamenti combinati massoterapici (drenaggio veno-linfatico manuale, DLM), compressivi (calze elastiche esteticamente sostenibili, Pressoterapia) (Cochrane review, ???). Recentemente la letteratura scientifica segnala il ruolo di alcuni flavonoli (Gebicka,2009, Long,2006, Nakamura,2011) nella terapia della fibrosi.

Raccomandazioni

Il trattamento ottimale delle teleangectasie e vene reticolari è attualmente la scleroterapia con liquidi apposti, o selettivamente anche con schiume. GRADO B1b

La compressione post-scleroterapia apporta vantaggi all'esito estetico della stessa.

GRADO B1b

La TRAP, in assenza di studi clinici multicentrici che ne avvalorino l'efficacia terapeutica ed estetica, non può essere raccomandata.

GRADO D

La chirurgia venosa superficiale deve essere considerata anche per l'outcome estetico e della QoL.

GRADO B1b

L'uso di farmaci flebotropi, della massoterapia mediante drenaggio veno-linfatico manuale, e di calze elastiche, è indicato in presenza di edemi.

GRADO B2a

In flebologia estetica ha un ruolo salutistico l'uso di fitoterapici ed integratori.

GRADO CIII

Lipoedema

Patologia descritta per la prima volta da Allen e Hines nel 1940 come "un aumento simmetrico degli arti inferiori, più frequente alla caviglia e gamba... causato da accumulo di tessuto adiposo sottocutaneo" con il tipo bracelet effect alla caviglia (Harwood, 1996; Langendoen, 2009; Todd, 2010).

Tale patologia deve essere considerata come una condizione clinica distinta dal linfedema e flebede-

ma degli arti inferiori, essendo caratterizzata essenzialmente dall'accumulo simmetrico di grasso sottocutaneo, quindi una patologia dell'ipoderma, con ripercussioni talora anche flebolinfologiche (Fonder, 2007). Si trova quasi esclusivamente nelle donne, anche se sono stati riportati casi nell'uomo. Le caratteristiche più comuni associate con questa condizione sono "le gambe a colonna" con risparmio dei piedi, ecchimosi, sensibilità alla pressione, ed edema ortostatico con dolore.

Anche non essendo una patologia linfatica esistono segnalazioni in letteratura di disfunzioni linfatiche in taluni pazienti con lipedema. Studi radiologici, infatti, hanno chiaramente dimostrato alcuni aspetti importanti:

1-diversi pazienti con lipedema hanno microaneurismi di capillari linfatici, un rallentamento del flusso linfatico a causa di distorsioni e alterazioni dei vasi linfatici (Harwood, 1996; Amann, 2001). Questi lavori sottolineano la possibile progressione in lipolinfedema o nell'obesità franca (Suga, 2009).

Vengono descritti tre stadi successivi ingravescenti (Langendoen, 2009; Todd, 2010):

— Stadio I = superficie della pelle normale, struttura del tessuto adiposo a piccoli noduli

— Stadio II = superficie della pelle a piccoli noduli (pelle d'arancia), struttura del tessuto adiposo a grandi noduli

— Stadio III = deformazione lobulare dovuta ad incremento del tessuto adiposo

e 5 tipologie a seconda della localizzazione:

— Tipo 1: fianchi

— Tipo 2: fianchi e cosce

— Tipo 3: fianchi+cosce+gambe

— Tipo 4: lipedema "povero" (interno ginocchio e caviglia)

— Tipo 5: solo gambe

Vi sono segnalazioni in letteratura della possibile e frequente associazione con malattia varicosa e angiopsatirosi (Langendoen, 2009).

La terapia consigliata è:

— Controllo peso;

— Terapia decongestionate complessa (LDM +terapia compressiva);

— Liposuzione.

Recentemente alcuni autori segnalano l'aumento della stiffness aortica nei pazienti con lipedema (Szolnok, 2012).

Panniculopatia edemato-fibrosclerotica (P.E.F.) e Celluliti

Il termine cellulite, generico ed improprio sul piano medico, non dovrebbe essere utilizzato, o usato al plurale in ordine a quadri assai differenti (Bacci, 2000,2012; Goldmann,2006; Stamegna, 2008). Il consolidamento, però, di questa terminologia ci obbliga ad accettarlo, ma con i dovuti chiarimenti (Teranova, 2006; Swartz,2004).

Oggi, il termine di cellulite viene, comunemente, utilizzato, per indicare un aumento di volume a livello della faccia supero esterna della coscia. Detto aumento di volume può essere determinato da varie cause:

- un eccesso di grasso localizzato;
- un'alterazione microcircolatoria del tessuto adiposo (PEF);
- un cedimento del muscolo gluteo;
- una sporgenza ossea (testa del trocantere) in eccesso.

Numerose sono le cause attribuite al fenomeno cellulite,

1. Iperpolimerizzazione dei mucopolisaccaridella matrice
2. Proteolisi enzimatica dei setti interlobulari
3. Rottura meccanica dei setti interlobulari
4. Alterazione connettivale da metalloproteinasi
5. Compressione microcircolo da ipertrofia adipocitaria
6. Alterazione del microcircolo

ma tutte possono essere ricollegate al problema vascolare microcircolatorio (Bartoletti.1999; Allegra,2000).

Si stanno ora proponendo nuove teorie sulla eziopatogenesi della cellulite (De Godoy,2011) ed in particolare un'eziologia infiammatoria. Proporre un'eziologia infiammatoria è probabilmente un errore di fondo essendo, generalmente, l'infiammazione una risposta ad una causa. L'adipocita è fonte di moltissime sostanze attive biologicamente. Dette sostanze sono state nominate, al momento della loro scoperta, con dei termini che ricordano la loro funzione iniziale. Nel caso dell'interleuchina 6 e del Tumor Necrosis Factor, la loro funzione infiammatoria(Bullo,2002) . Vediamo, però, che in realtà queste sostanze, nell'adipocita, svolgono anche l'azione di regolazione del metabolismo lipidico.

Dobbiamo ricordare che gli stimoli metabolici cellulari sono simili in tutte le cellule e la diversa risposta nasce dal diverso tipo di cellula. I vari tipi

di recettori tra i quali quelli delle citochine, stimolati inducono un'attivazione interna che porta ad una variazione metabolica della cellula(Coppack,2001). Anche la risposta intracellulare è la stessa in tutte le cellule, ma l'espressività varia sulla base del tipo di cellula stimolata.

Quindi, le citochine sono conosciute principalmente nell'attivazione o regolazione della risposta infiammatoria. Questo quando agiscono su linfociti, neutrofili o plasmacellule. Quando attivano i recettori su altre cellule si ha l'attivazione delle proteine STAT che modificano l'espressione genetica.

Nelle situazioni d'ipertrofia adiposa, anche in funzione dello stato ipossico, abbiamo un tentativo di compenso metabolico anche con aumento della secrezione di citochine. L'eccesso di quantità ne determina la diffusione a distanza con interessamento anche di altri tipi di cellule ed induzione di una risposta infiammatoria(Coppack, 2001).

Le citochine adipocitarie, aumentate di concentrazione, inducono l'insulino-resistenza dell'adipocita e raggiungono anche i macrofagi ed i linfociti innescando una risposta infiammatoria.

Il loro normale effetto autocrino si allarga ad un effetto paracrino ed, infine, endocrino, raggiungendo anche il fegato ed il muscolo. Quindi, mentre nelle volumetrie normali degli adipociti le citochine svolgono un'azione interna all'adipocita, quando questo aumenta di volume e va in ipossia si ha un aumento della concentrazione delle citochine che inducono risposta infiammatoria, per azione paracrina, ed insulinoresistenza nel fegato e nel muscolo, per effetto sistemico.

Recentemente, i concetti di variazioni biofisica del tessuto adiposo hanno spiegato l'azione adipogenetica indotta dalle stimolazioni meccaniche. Forze compressive inducono un'inibizione dell'adipogenesi per down regulation del PPAR gamma2 (Dodke,2002; Sen,2008; Hossain,2010; Shoham,2012) .

In particolare, lo stiramento cellulare determina un'induzione all'adipogenesi, mentre la compressione inibisce la costruzione dei trigliceridi intradipocitari. Quindi, un edema interstiziale determinerà lo stiramento dell'integrina con attivazione dell'adipogenesi ed ipertrofia.

Tutto questo ci riporta al concetto di Panniculopatia Edemato-Fibro-Sclerotica enunciato alcuni anni addietro (Curri,1993) . L'ipertensione venulare determina un'alterazione dell'equilibrio di Sterling con ristagno di acqua nell'interstizio cellulare.

L'equilibrio tra pressione idrostatica e pressione oncologica consente, normalmente la fuoriuscita di liquidi e nutrienti dal versante arteriolare ed il reingresso dei liquidi e dei cataboliti nel versante venulare. L'aumento della pressione idrostatica per rallentamento del deflusso venulare porta a ristagno di acqua nello spazio extracellulare con la formazione di edema all'interno della matrice tessutale.

L'aumento di liquido, incomprimibile, all'interno della matrice allontana i filamenti del collagene dalla parete cellulare e stira le molecole d'integrina con variazione del metabolismo cellulare ed ipertrofia degli adipociti. Questo aumento di volume, non accompagnato da un incremento della microcircolazione, induce uno stato ipossico con liberazione di citochine.

Infatti, lo stato ipossico è correlato alla produzione di citochine (TNF-alfa, IL-1, IL-6, iNOS, MCP-1) che, aumentando di concentrazione, inducono uno stato infiammatorio.

Lo stato ipossico è aggravato anche dal rallentamento microcircolatorio che, riducendo l'afflusso ematico riduce anche la liberazione di ossigeno dall'emoglobina. Recentemente è stato segnalato il ruolo del Ferro nella patogenesi della PEF (Motolesse, 2011)

PEF: TERAPIE

Le terapie di una patologia multifattoriale si basano su diversi parametri quali innanzitutto sullo stile di vita, il controllo del peso corporeo, il controllo di eventuali disturbi endocrini, etc. Tuttavia numerose terapie sono state proposte purtroppo senza una vera "evidence based medicine":

TERAPIE PER USO TOPICO E SISTEMICO

Le sostanze più utilizzate sono le metilxantine (caffaina, teofillina, teobromina) in grado di attivare la lipolisi localmente mediante la stimolazione dei Beta-2recettori, da sole o miscelate ad altri prodotti drenanti come la centella asiatica, ginkgo biloba, ippocastano e derivati tirosinici (ormoni tiroidei), etc (Amelio,1999;Sparavigna,2011;Hexel,2011). Tali associazioni vengono proposte anche per via orale e altri studi (Sasaki,2007) segnalano anche il loro uso in associazione aLED (red and near-infrared light).

MESOTERAPIA (INTRADERMOTERAPIA) E FOSFATIDICOLINA

Introdotta da Pistor nel 1976, è denominata anche intradermoterapia e consiste nella iniezione intradermica, mediante aghi dedicati, di medicinali opportunamente diluiti con lo scopo di avere una maggiore effetto terapeutico localmente. Si considerino le "Linee Guida della Mesoterapia" su Bollettino della SIM 2000; 6, n.1 genn-apr. e il consensus report della società Italiana di Mesoterapia (Mammucari,2011).

La intradermoterapia si basa sull'uso di sostanze singole o di cocktails farmacologici stabilite, a seconda dei casi, direttamente dal medico e iniettate localmente in piccoli pomfi mediante aghi intradermici di 4,0mm(possono residuare pigmentazioni flogistiche, microlesioni,etc) con sedute settimanali, quindicinali o mensili. Le principali sostanze utilizzate sono(Atiyeh,2008; Caruso,2008):

- lipolisi= metilxantine,efedrina,carnitina,etc
- ristrutturazione collagenica=retinoidi, ialuronidasi, collagenasi, etc
- attivatori circolatori e metabolici= vasodilatatori, derivati tiroidei, etc
- antiossidanti= vitamine, melatonina, minerali, etc

La Fosfatidilcolina addizionata con il solvente Sodio Deossicolato, promuove, iniettata localmente, la lipolisi mediante l'attivazione beta-adrenergica(Rotunda,2006;Rose,2005) ,mentre per uso sistemico riduce i trigliceridi, le LDL-colesterolo,etc. Viene anche utilizzata per borse palpebrali,grasso sottostante,lipomi,xantelasmi,etc. Recentemente in Italia ne viene limitato l'uso (nota AIFA, novembre 2006).

ULTRASUONI (CAVITAZIONE) E ONDE D'URTO (SHOCK WAVE)

La lipocavitazione si basa sul principio fisico " della cavitazione ultrasonica" con cui vengono rotti gli adipociti con liberazione dei trigliceridi e acidi grassi e loro successivo riassorbimento(Teitelbaum,2007;Moreno,2007). E' stata recentemente applicata anche in corso di liposuzione chirurgica con la metodica VASER (Nagy, 2012).

Le onde d'urto, già in uso per la litotrisia e successivamente in ortopedia, sono state applicate anche nel trattamento della PEF. Il loro uso si basa sul fatto che tali onde attraversano i tessuti stimolando la liberazione di diversi fattori come il VEGF(vascular endothelial growth factor), eNOS

(endothelial nitric oxide synthase), etc con miglioramento della morfologia cutanea e del sottocute (Karsten, 2010; Angehm, 2007).

LASERLIPOLISI E RADIOFREQUENZA

L'introduzione di fibre laser dedicate introdotte nel sottocute ha consentito di migliorare ulteriormente il trattamento del "countoring cellulitico" con interventi sempre più mininvasivi e rapido recupero per il paziente (Fakhouri, 2012; Leclère, 2012; Youn, 2012; Theodoro, 2013; Licata, 2013). Sono state proposte diverse lunghezze d'onda (980, 1064, 1320, 1470, 2100nm, etc). La radiofrequenza (R.F.) è una metodica di recente introduzione che opera attraverso correnti monopolari - bipolari e tripolari, in grado di creare una endotermia con il riscaldamento dei tessuti dermoipodermici, stimolazione dei fibroblasti, attivazione microcircolatoria-metabolica, etc. Tutto ciò determina la ristrutturazione dell'impalcatura cutanea - sottocutanea e miglioramento sia della PEF che della flaccidità cutanea (Belenky, 2012; Lolis, 2012; Xexsel, 2011; Sachdey, 2011).

OZONOTERAPIA. CARBOSSITERAPIA. OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA. ENDERMOLOGIE

Ozonoterapia

L'ozono dissolve facilmente nel sangue ed eserciterebbe una potente azione antiossidante favorendo la cessione di ossigeno da parte dei globuli rossi, la produzione di interleuchine, interferone, TGF da parte dei globuli bianchi e numerosi altri effetti metabolici. Le applicazioni cliniche proposte numerosissime e comprendenti anche la medicina estetica e la flebologia (panniculopatie) (Di Paolo, 2004; Bocci, 2009). Tuttavia vanno segnalati eventuali rischi di tali metodiche (Szyszkowicz, 2010)

Carbossiterapia

La somministrazione per via percutanea/sottocutanea di CO₂ determinerebbe un aumento della velocità del flusso ematico tissutale locale ed un aumento dell'angiogenesi che influenzerebbero la perfusione microcircolatoria, vasodilatazione e lipolisi. Le indicazioni in angiologia numerose sia sul versante arterioso che venoso (insufficienza venosa cronica, ulcere da stasi venosa, pannicolopatie). Altrettanto numerose le controindicazioni (Brandi, 2001, 2004, 2012).

Ossigenoterapia iperbarica

Riguardo l'ossigenoterapia iperbarica, si considerino le Linee guida sulle indicazioni all'ossigenoterapia iperbarica su **MEDICINA SUBACQUEA E IPERBARICA ANNO XXIX** N. 1 - MARZO 2007; 1: 7-36.

Mesoterapia

Introdotta da Pistor nel 1976, è denominata anche intradermoterapia e consiste nella iniezione intradermica, mediante aghi dedicati, di medicinali opportunamente diluiti con lo scopo di avere una maggiore effetto terapeutico localmente. Si considerino le "Linee Guida della Mesoterapia" su Bollettino della SIM 2000; 6, n.1 genn-apr. e il consensus report della società Italiani di mesoterapia (Mammucari, 2011).

Endermologie

La stimolazione meccanica o MECCANO-STIMOLAZIONE è il principio di azione della Endermologie ossia una stimolazione meccanica effettuata sulla superficie della pelle che è in grado di inviare messaggi biologici alle cellule (adipociti, fibroblasti) provocando una risposta fisiologica cellulare (stimolazione della produzione di collagene e di elastina o riattivazione della lipolisi) e matriciale con miglioramento della microcircolazione emato-linfovenosa, migliorando la PEF, il linfedema e l'aspetto della cute e dei piani cutanei.

La terapia meccanica viene eseguita con diverse apparecchiature (LPG: CELLU M6, LIFT M6 o LIPO M6) o similari (Iocone) che hanno manipoli brevettati muniti di ROLL (rulli) o di LIFT (alette) con cui avviene la mobilizzazione del tessuto cutaneo-sottocutaneo, permettendo così di trattare diverse zone del corpo e il viso

Raccomandazioni

In assenza di studi clinici che ne avvalorino l'efficacia terapeutica per il trattamento della MVC e patologie connesse, nei vari stadi e di evidenze sull'assenza di effetti collaterali, la prescrizione di queste procedure terapeutiche non può essere raccomandata.

GRADO D

[10] TERAPIA DELLE ULCERE VENOSE

Introduzione

L'ulcera da stasi venosa è una lesione cutanea cronica che non tende alla guarigione spontanea, che non riepitelizza prima di 6 settimane e che recidiva con elevata frequenza. Alcune definizioni escludono le ulcere del piede, altre comprendono tutte quelle a carico dell'arto inferiore.

Le ulcere venose dell'arto inferiore rappresentano, da sole o in associazione, oltre il 75% di tutte le lesioni trofiche a carico di questo distretto (Apollonio, 2011).

Si ritiene che la malattia venosa cronica, benché sia stata meno studiata ed abbia ricevuto meno attenzione dell'insufficienza arteriosa cronica, colpisca la popolazione adulta in misura 10 volte superiore. Nonostante ciò la cura dell'ulcera venosa è spesso trascurata o è del tutto inadeguata. Molti pazienti convivono per mesi o addirittura per anni con l'ulcera trattata con medicazioni locali, senza che venga minimamente corretta la patologia venosa che ne sta alla base.

Dal 2010 ad oggi, diversi Documenti e Percorsi diagnostico-terapeutici di posizionamento basati sulle evidenze sono stati prodotti dall'Associazione Italiana Ulcere Cutanee (AIUC), di cui sono membri molti soci del CIF, ed ai quali si rinvia per puntualizzazioni e approfondimenti (Guarnera, 2010), (Ippolito, 2012), (Campitiello, 2012).

Clinica

L'ulcera venosa della gamba si presenta di solito come una perdita di sostanza cutanea di forma irregolare, con il fondo ricoperto da un essudato giallastro, con margini ben definiti, circondata da cute eritematosa o iperpigmentata e liposclerotica.

Le ulcere variano in dimensione e sede, ma nei pazienti portatori di varici si osservano abitualmente nella regione mediale del terzo inferiore di gamba.

Un'ulcera venosa nella parte laterale di gamba può essere associata ad insufficienza della piccola safena. I pazienti con ulcera venosa possono lamentare intenso dolore, anche in assenza di infezione. Il dolore è aggravato dalla stazione eretta e diminuisce fino a scomparire con l'elevazione dell'arto inferiore.

Trattamento

La terapia delle ulcere venose si fonda sulla conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che entrano in gioco nel determinismo dell'ulcera. Tali meccanismi non sono più basati esclusivamente sulle nozioni di emodinamica macrovascolare, ma coinvolgono l'unità microcircolatoria ed il distretto endoteliale.

Poiché l'ulcera venosa rappresenta una condizione cronica caratterizzata dalla lenta riparazione e dalla tendenza a recidivare, obiettivo della terapia è non soltanto la guarigione, ma anche e soprattutto la prevenzione della recidiva. Allo stesso tempo è di fondamentale importanza migliorare lo stato psicologico del paziente, sia per l'accettazione e la collaborazione nel programma terapeutico, sia per la stessa qualità di vita.

La terapia di un'ulcera venosa può coinvolgere uno o più dei seguenti trattamenti

- trattamento di base
- terapia farmacologica
- terapia compressiva
- medicazione topica
- chirurgia
- scleroterapia e metodiche endovascolari
- altre terapie
- misure generali

1. *Trattamento di base.*

Il trattamento di base dovrebbe conformarsi alla regola generale di considerare il paziente nella sua interezza e non focalizzarsi esclusivamente sulla cura dell'ulcera. In questo contesto di grande importanza sono il modus vivendi del paziente, la sua capacità deambulatoria, il suo lavoro, l'eventualità presenza di obesità, diabete o altre malattie concomitanti.

2. *Terapia farmacologica.*

Deve essere impiegata, sempre associata alla compressione, quando la soluzione chirurgica non sia utilizzabile o quando questa non abbia fornito il risultato atteso (Raskob, 2008). Riconosce come principali bersagli il tono venoso, l'emoconcentrazione, l'aumentata permeabilità capillare, l'edema, la ridotta attività fibrinolitica, l'incremento del fibrinogeno plasmatico, l'eccessiva attivazione leucocitaria, il controllo del dolore e delle infezioni, le malattie concomitanti. Recenti acquisizioni, consigliano anche il controllo farmacologico dell'eccessiva attività delle metalloproteasi nel letto **del-**

la lesione (Raffetto, 2008) (Serra, 2013). Vengono comunemente impiegati agenti profibrinolitici, bioflavonoidi, prostanoidi e pentossifillina. Una revisione sistematica della letteratura riporta prove di efficacia per la pentossifillina, non esente da eventi avversi e controindicazioni, come riportano alcune meta-analisi che includono trials non randomizzati, con possibile eterogeneità. (Guarnera, 2010), (AWMA, 2011), (Gillet, 2011). Una meta-analisi ha dimostrato l'efficacia della FFPM nel ridurre i tempi di guarigione delle ulcere (Raskob, 2008), (Coleridge-Smith, 2009), (Gloviczki, 2011). La più recente review ne raccomanda l'uso presente in diverse Linee guida internazionali (Apollonio, 2012). Una Cochraine review, che ha esaminato 44 trials sull'impiego dei flebotonici nell'insufficienza venosa cronica, ha concluso l'esistenza di una moderata efficacia di questi farmaci sul sintomo edema, ma non nella terapia delle ulcere (Coleridge-Smith, 2009), (Martinez, 2005). Un RCT evidenzia l'efficacia del mesoglicano nel trattamento delle lesioni cutanee. (Nelson, 2011). Tre RCT ed altri studi indicano che il sulodexide accelera la riepitelizzazione delle ulcere (Apollonio, 2011), (Raskob, 2008), (Nelson, 2011). L'iloprost si è mostrato efficace in un solo studio ben condotto, ma con numerosità del campione esigua (Coleridge-Smith, 2009).

3. Terapia Compressiva.

Una revisione sistematica di studi controllati e randomizzati ha documentato che la compressione facilita la guarigione delle ulcere venose, che nelle ulcere venose la compressione ad alta pressione è meglio della compressione a bassa pressione e che i sistemi multicomponenti sono più efficaci dei sistemi monocomponenti specie se uno dei componenti è elastico (O'Meara, 2009); infine la compressione può prevenire le recidive (Nelson, 2012).

Per questo motivo tutti i pazienti portatori di un'ulcera venosa richiedono un trattamento compressivo e qualsiasi altra cura dell'ulcera venosa dovrebbe essere sempre associata alla compressione. Solo l'assunzione della posizione eretta e l'esercizio muscolare sono in grado di determinare un aumento della pressione esercitata dai sistemi di compressione e, quindi, di esercitare un effetto emodinamico: restringimento-occlusione del lume venoso, riduzione del reflusso, aumento della funzione di pompa venosa del polpaccio (De Godoy, 2010). Di conseguenza effetto è necessario

che il paziente sia in grado di deambulare per ottenere il massimo beneficio dalla compressione. Oltre a ridurre il diametro e il reflusso venoso e a incrementare la funzione di pompa venosa, la compressione è in grado di aumentare il drenaggio linfatico, migliorare la microcircolazione, ridurre l'edema cronico (Mosti, 2011) favorendo così la guarigione dell'ulcera. La terapia compressiva può essere attuata utilizzando bendaggi o calze elastiche.

Nella fase acuta dell'ulcera è preferibile una compressione anelastica ad alta pressione e rigidità, con bende a corta estensibilità o all'ossido di zinco meglio se mediante sistemi multicomponenti. Questo tipo di bendaggio può essere lasciato in sede anche per una settimana anche se il cambio di medicazione e bendaggio deve essere dettato dalle condizioni cliniche, dalla possibile infezione e dall'entità dell'essudato; per questi motivi, specie all'inizio della terapia può essere necessario rimuovere e riapplicare il bendaggio più spesso. Sebbene non vi siano allo stato attuale studi di confronto, in termini di tasso e di numero di guarigione, tra bendaggio compressivo eseguito da uno specialista vs non specialista la letteratura sottolinea l'importanza della formazione professionale nel migliorare le capacità tecniche nel confezionare un bendaggio con speciale attenzione al raggiungimento di pressioni adeguate al di sotto del dispositivo (Keller, 2009).

Il bendaggio dovrebbe essere in grado di esercitare una pressione di riposo di almeno 40 mm Hg.

Nei pazienti in cui sia presente un'arteriopatia obliterante di modesta entità con un indice ABI compreso tra 0,6 e 0,8, il bendaggio si può applicare ma va praticato con molta attenzione con una pressione di applicazione ridotta e proteggendo le salienze ossee e tendinee (Partsch, 2010), (Mosti, 2012), (Top, 2009).

E' imperativo in questi casi che esso venga fatto con materiale anelastico, in maniera da esercitare una bassa pressione di riposo. Se l'insufficienza arteriosa è severa con un indice ABI uguale o inferiore a 0,5, il paziente deve essere indirizzato al chirurgo vascolare per la rivascolarizzazione dell'arto ischemico; se sussistono controindicazioni di tipo generale o locale alla rivascolarizzazione l'unico tipo di compressione praticabile è la pressione pneumatica intermittente.

La compressione mediante calze elastiche è utilizzata per mantenere il risultato raggiunto nella cura

dell'ulcera venosa e prevenire le recidive. Generalmente sono utilizzate calze della II classe di compressione (23-32 mm Hg di pressione alla caviglia) o della III classe (34-46 mmHg). Nei pazienti anziani o quando coesistono problemi di mobilità articolare può essere più facile far indossare due calze sovrapposte l'una sull'altra della I classe di compressione (18-21 mmHg alla caviglia) (Cornu-Thenard, 2007). Nei pazienti allettati può essere presa in considerazione l'opportunità di utilizzare la calza antitrombo. Nei pazienti che rimangono a lungo seduti o che camminano poco il bendaggio anelastico andrebbe sempre privilegiato (Flour, 2012) (Mosti, 2009).

Le recidive sono tuttora frequenti sia a breve termine che a distanza dalla guarigione, variando dal 20 al 75%. Le recidive sono legate a vari fattori di rischio, ma soprattutto alla persistenza dell'alterazione emodinamica ed alla inadeguatezza o non accettabilità del tutore compressivo (Moffatt, 2009), (Labropoulos, 2012).

Il successo della compressione dipende anche dalla mobilità del paziente, il quale deve essere perciò incoraggiato a muoversi e a compiere regolari esercizi fisici e riabilitativi (Brown, 2012) (Finlayson, 2011).

Si deve infine notare come tutti gli studi sulla terapia compressiva nelle ulcere venose riportino raramente il tasso di complicanze e i motivi di sospensione.

Compressione pneumatica intermittente

La compressione pneumatica intermittente aumenta il tasso di guarigione delle ulcere venose rispetto alla non compressione. Non è chiaro, però, se essa dà vantaggi aggiuntivi se confrontata con la terapia compressiva mediante bendaggi o quando aggiunta ad essa. Si tratta di un mezzo non sempre disponibile e può, dati i tempi e le modalità di applicazione, influenzare negativamente la qualità della vita del paziente (Nelson, 2011). In alternativa il problema può essere meglio risolto dal drenaggio linfatico manuale benché attualmente manchino evidenze e studi a riguardo.

4. Medicazione topica.

Nel programmare la cura locale di un paziente con un'ulcera venosa è importante l'osservazione clinica, perché si deve tener conto della presenza di tessuto non vitale, dell'entità dell'essudato, di una

eventuale infezione, dello stato della cute che circonda l'ulcera.

Il trattamento topico dell'ulcera venosa deve assicurare la detersione della lesione, la conservazione del microambiente, la protezione dagli agenti infettanti e la stimolazione dei meccanismi riparativi cellulari.

E' stato introdotto il concetto di "preparazione del letto" di una lesione o Wound Bed Preparation ovvero la "gestione globale e coordinata della lesione, volta ad accelerare i processi endogeni di guarigione ma anche a promuovere l'efficacia di altre misure terapeutiche". Esso comprende lo "sbrigliamento" o "debridement" (autolitico, enzimatico, meccanico) atto a rimuovere il tessuto necrotico ("carica necrotica") con le componenti essudative e la correzione delle alterazioni del microambiente.

La medicazione ideale dovrebbe possedere le seguenti caratteristiche:

- non aderire, né lasciare residui sul fondo dell'ulcera
- mantenere la superficie dell'ulcera umida
- essere impermeabile ai liquidi, ma permettere gli scambi gassosi
- creare una barriera contro i batteri e i miceti
- stimolare la crescita del tessuto di granulazione
- alleviare il dolore
- avere un costo ragionevole.

Attualmente, nonostante la grande varietà di medicazioni proposte, non ne esiste ancora una ideale, né è possibile stilare dei protocolli rigorosi che siano validi per la cura di tutte le ulcere venose.

L'esperienza dimostra che ogni prodotto si rivela inizialmente efficace, ma tale beneficio può decrescere nel tempo, mentre un altro prodotto può poi portare a guarigione l'ulcera.

Per questo motivo si dovrebbe enfatizzare nel loro trattamento un atteggiamento dinamico, tenuto conto di varie fasi evolutive nella storia naturale dell'ulcera, che variamente può presentarsi necrotica, fibrinosa, essudante, infetta, detersa, granuleggiante, in fase di riepitelizzazione.

Se un tempo l'unica terapia era il bendaggio compressivo rigido e la medicazione locale con pochi prodotti detergenti e/o disinfettanti, attualmente si hanno a disposizione con indicazioni diverse a seconda delle fasi suddette, medicazioni occlusive, semioclusive, assorbenti, medicazioni a base di carbossimetilcellulosa, alginati, poliuretano, collagene,

TABELLA VII. — *Medicazioni.*

Tipo di medicazione	Aspetto del fondo della lesione		Aspetto del tessuto di granulazione			
	Nero (necrotico)	Giallo (secco fibrinoso)	Essudante (umido)	Rosso (infetto)	Rosso (umido)	Rosso (sanguinante)
1. Schiume			++	++	++	
2. Idrofibre			+++	++	+++	+
3. Garze NaCl			+++	+++	++	
4. Alginati			+	+++	+++	+++
5. Idrocolloidi	+	++	++		++	
6. Idrogel	++	+++		+		+
7. Pellicole adesive						
8. Pellicole non adesive			++			
9. Enzimi	+++	+++				

+Comunemente appropriato; ++Appropriato; +++Altamente appropriato

colla di fibrina, chitosano, in forma di paste, di granuli, di schiume, di gel.

Recentemente è stata proposta l'applicazione locale di fattori di crescita, somministrati anche per infiltrazione.

Qualora sia presente un'infezione, devono essere allestite colture dell'essudato ed il trattamento iniziare con antibiotici sistemici. Gli antibiotici per uso topico non sono generalmente utilizzati, perché favoriscono l'insorgenza di dermatiti da contatto. È stato dimostrato in un trial prospettico che i pazienti con ulcera venosa, trattati con l'emulsione argento-sulfadiazina associata a compressione, sono guariti più velocemente rispetto al gruppo trattato con la sola compressione. Nelle fasi più avanzate del processo di guarigione, quando la secrezione è scarsa e l'ulcera si superficializza, si può ricorrere alle medicazioni cosiddette biologiche, utilizzando delle sottili pellicole a base di cellulosa o di acido ialuronico, che da una parte esercitano una funzione protettiva, impedendo l'infezione dell'ulcera, dall'altra forniscono un buon supporto per la migrazione e la proliferazione delle cellule basali dell'epidermide, mantenendo un adeguato livello di umidità che evita l'essiccamento della lesione. Sibbald *et al.* ha proposto uno schema di scelta di medicazioni appropriate a seconda della fase in cui il fondo delle ulcere venose si presenta (Tabella VII).

Nel 2006 alcuni Autori hanno condotto una review sistematica che ha preso in considerazione lavori randomizzati, controllati sull'uso delle medicazioni avanzate, fattori di crescita e cute artificiale sempre in associazione con terapia compressiva, analizzan-

do MEDLINE, CINHAl e il Cochrane Controlled Trials Registry Database. Essi, avendo selezionato 20 lavori, di non univoca qualità come disegno, concludono che solo alcune medicazioni (25% dei trials) dimostrano di incrementare il numero ed il tempo di guarigione delle ulcere e che la scelta della medicazione dipende dalle capacità assorbenti, dal comfort del paziente, dalla facilità di applicazione e dal costo economico (O'Donnell, 2006).

Nel 2012 ricercando in PubMed si evidenziano 10 lavori espressamente dedicati alle medicazioni delle ulcere venose ribadendo varie esperienze o evoluzioni del pregresso, con allestimenti e topici emersi negli ultimi anni, essenzialmente a base d'argento, con collagenasi o collagenasi-acido ialuronico, con miele, con particolari supporti o tecnologie (es. "Hydrofiber") o inglobamento di antinfiammatori, con modulatori delle metalloproteasi, con nuovo collagene.

Il Cochrane Wounds Group dedica alla terapia topica delle ulcere venose 6 reviews. La prima è dedicata alle medicazioni tecnologicamente avanzate ed interattive. Gli autori concludono che non vi sono evidenze nel supportare l'uso di queste medicazioni rispetto a quelle tradizionali circa i risultati in termini di guarigione delle ulcere essendo la terapia compressiva il vero fattore di incremento della riparazione tissutale. In realtà il disegno degli studi e la loro qualità sono scarsamente sufficienti sia in termini di numerosità dei campioni di popolazione esaminati sia nella capacità discriminatoria fra le varie categorie di medicazioni. Ne deriva che se, nell'esperienza, si ottengono buoni risultati essi non

sono statisticamente significativi per trarre conclusioni attendibili ma restano impressioni individuali (Palfreyman, 2010). Occorrerebbero grandi trials controllati, randomizzati sulle famiglie delle medicazioni attualmente accettate nella pratica quotidiana al fine di evidenziarne l'appropriatezza dell'applicazione, in termini di indicazioni, controindicazioni, modalità di uso, tempistica, interazioni, rapporto costo-beneficio. La seconda tratta specificamente dell'impiego topico dell'argento nel trattamento delle ferite infette. Sono stati selezionati solo tre studi e con un follow up breve, per cui queste medicazioni sono ancora in attesa di conferme, specie per quanto riguarda i tempi di applicazione (Vermeulen, 2010). La terza discute sull'uso di agenti topici e di medicazioni in grado di ridurre il dolore durante il mantenimento in situ della medicazione. Il lavoro non trova evidenze sulla superiorità dell'Ibuprofene, incluso in una medicazione in schiuma, nel controllare la sintomatologia dolorosa rispetto alla sola schiuma anche se alcune esperienze limitate sono state promettenti (Briggs, 2010). Anestetici locali topici sono efficaci al cambio di medicazione e per lo sbrigliamento di materiale necrotico sebbene non ne siano noti gli effetti.

La quarta considera l'uso di antibiotici ed antisettici. Limitatamente alle preparazioni topiche, vi è una certa evidenza nel suggerire l'impiego del cadexomero iodico mentre occorrono ulteriori studi per giungere a conclusioni condivise circa il discorso uso dello iodopovidone, di preparazioni contenenti perossido di idrogeno, della clorexidina e della mupirocina nell'influenzare il processo di guarigione dell'ulcera. Elevato è poi il rischio di resistenze batteriche. Inoltre tali preparazioni non dovrebbero essere impiegate in caso di semplice colonizzazione (O'Meara, 2010). La quinta e la sesta sono dedicate all'uso topico del miele, in varie preparazioni, (Jull, 2009) e a quello dell' Aloe vera sotto forma di medicazione o in gel (Dat, 2012). In entrambi i casi le esperienze sono ancora troppo limitate in termini di numerosità dei campioni e per dispersione dei dati per cui non vi è specificità per l'impiego nelle ulcere venose.

5. Chirurgia

La chirurgia dell'ulcera venosa non è da considerarsi né in esclusiva né in alternativa, ma complementare al trattamento conservativo.

La terapia chirurgica dell'ulcera persegue due obiettivi fondamentali:

- la correzione dell'alterazione emodinamica di base;
- la copertura dell'ulcera mediante innesti cutanei allo scopo di ridurre i tempi di guarigione.

La scelta della procedura più idonea deve sempre essere preceduta da un accurato studio morfologico ed emodinamico del sistema venoso sia superficiale che profondo con le abituali metodiche diagnostiche.

L'abolizione del reflusso venoso superficiale ha dimostrato in molti trials osservazionali di ottenere una rapida e duratura guarigione delle ulcere venose.

Lo studio ESCHAR (Effect of Surgery and Compression on Healing and Recurrence) ha messo a confronto la chirurgia del circolo superficiale associata a compressione con la sola compressione in 500 pazienti consecutivi affetti da ulcera venosa cronica. Ad un follow-up di 24 settimane le percentuali di guarigione erano sovrapponibili nei due gruppi (65% vs 65% in caso di reflusso superficiale isolato, 56% vs 57% in caso di reflusso combinato superficiale e profondo segmentario), ma le percentuali di recidiva a 12 mesi erano significativamente ridotte nel gruppo trattato con compressione e chirurgia (12% vs 28%). Negli stessi pazienti, esaminando le percentuali di recidiva con i due metodi a 12 mesi e a 3 anni (Gohel, 2007) in tre differenti sottogruppi di pazienti, in relazioni ai differenti modelli emodinamici (reflusso superficiale isolato, reflusso superficiale e profondo segmentario, reflusso superficiale e profondo assiale) si osservano differenti risultati. In particolare non vi è una differenza significativa tra i due metodi nei pazienti che presentavano reflusso superficiale e profondo assiale (19% vs 31%, $p=0.42$ a 12 mesi, 32% vs 46%, $p=0.33$ a 3 anni).

Tali dati confermano diverse osservazioni secondo cui in caso di reflusso segmentario nelle vene profonde la chirurgia del circolo superficiale può causare il ripristino della continenza nel circolo profondo in circa il 50% dei casi. Tale reperto viene spiegato dagli Autori che lo riportano ipotizzando che l'incontinenza venosa superficiale potrebbe determinare un sovraccarico nel circolo profondo attraverso le perforanti e causare di conseguenza dilatazione e incontinenza delle vene profonde ("overload theory"). Per contro, un reflusso venoso profondo assiale può essere corretto dalla chirurgia del sistema venoso superficiale solo nel 30% dei casi (Guarnera, 2009), (Guarnera, 2010).

Per quanto concerne il possibile impiego di un approccio conservativo emodinamico (CHIVA) per il trattamento del reflusso superficiale in pazienti con ulcere venose, uno studio del 2003 mette a confronto i risultati ottenuti in un gruppo di pazienti trattati mediante CHIVA rispetto a quelli raggiunti in un gruppo di pazienti trattati con la sola terapia compressiva: in un follow-up a 3 anni, la guarigione è avvenuta nel 100% dei casi nel gruppo “chirurgia” contro il 96 % nel gruppo “sola compressione” ed è stata inoltre più rapida nel primo gruppo (31 giorni in media rispetto a 63 giorni nel secondo gruppo), con un minor tasso di recidive (9% vs 38%) (Zamboni, 2003).

Il problema della chirurgia delle vene perforanti incontinenti (VPI) e del loro stesso ruolo nella patogenesi dell’UV resta un dibattito aperto. Da alcuni anni si è diffusa la chirurgia delle VPI per via endoscopica sottofasciale (Subfascial Endoscopic Perforator Surgery o SEPS) . Il North American SEPS Registry, esaminando i risultati per le ulcere, ha dimostrato una guarigione, come dato cumulativo, dell’88% a un anno, con recidive del 28% a due anni.

Allo stato attuale non disponiamo di risultati a lungo termine per giudicare la chirurgia delle perforanti nel contesto della prevenzione dell’UV tenendo presente che essa viene quasi sempre associata alla chirurgia del sistema venoso superficiale e ciò non permette un’analisi comparativa (O’Donnell, 2008), (Darmas, 2009). Inoltre, i dati della letteratura risultano poco omogenei (anche considerando la differenza dei vari disegni di studio), variando, in tema di recidiva di ulcera, dall’8 al 43% e mostrando persistenti controversie nell’applicazione di questa tecnica in caso di sindrome post-trombotica.

Una meta-analisi condotta nel 2009 ha evidenziato la carenza di RCT relativi ai risultati a lungo termine della SEPS; essa non dovrebbe essere utilizzata di routine, bensì il suo impiego potrebbe essere giustificato solamente in caso di ulcere persistenti nonostante l’ablazione dei reflussi venosi superficiali (Luebke, 2009).

La correzione totale dell’insufficienza delle vene superficiali e delle vene perforanti dovrebbe essere sempre effettuata, prima di considerare interventi sul circolo venoso profondo.

Le valvuloplastiche, i trapianti di valvola venosa e gli interventi di trasposizione venosa dovrebbero essere lasciati come ultima risorsa. Si tratta di procedure in fase di sviluppo, le quali vanno prese in

considerazione esclusivamente in centri specializzati e nell’ambito di studi clinici controllati.

Per quanto riguarda gli innesti cutanei (Serra, 2012), in letteratura non si ritrovano ancora prove sufficienti dei loro effetti sulla guarigione stabile delle ulcere venose. Essi possono essere attuati con varie metodiche:

— “meshed split skin grafting”

— “pinch grafting”

— autotrapianto di cheratinociti umani coltivati *in vitro*

— trapianto di lembi liberi con segmenti venosi valvolati, previa ulcerezomia e legature delle perforanti insufficienti

— “shave therapy” , cioè ulcerezomia, rimozione del tessuto lipodermatosclerotico ed innesto in “meshed”

I risultati migliori si ottengono con la tecnica del meshed grafting, mentre sono in fase di revisione critica gli innesti di cheratinociti umani e dei sostituti della cute umana, non essendovi attualmente dei lavori che ne dimostrino l’efficacia nelle recidive a distanza.

Il recente impiego della cute artificiale e/o di equivalenti cutanei sembra promettente nel favorire una rigenerazione tissutale.

6. Scleroterapia e Metodiche endovascolari

Dal 2001 sono state introdotte nella pratica clinica nuove metodiche di abolizione del reflusso superficiale mediante ablazione endovenosa dei tronchi venosi interessati che, a follow-up seppure limitati, presentano risultati simili alla chirurgia open (Bevis, 2011). Tali tecniche, che hanno in comune la scarsa invasività e la possibilità di essere eseguite in anestesia locale e in regime ambulatoriale, sono rappresentate dalla termoablazione laser o con radiofrequenza, o ablazione chimica mediante scleroterapia con schiuma.

E’ stato pubblicato uno studio in cui 560 pazienti consecutivi, con ulcere venose attive e non rispondenti alla terapia medica, sono stati trattati in modo randomizzato con termoablazione laser o con stripping della safena. Ad un follow-up di 3 anni i tempi di guarigione sono risultati più brevi nei pazienti trattati con laser che presentavano reflussi brevi isolati o combinati nella safena e nelle perforanti, mentre non vi erano differenze significative nei pazienti con reflussi lunghi safenici isolati (Magi, 2009).

La radiofrequenza ha dimostrato di ottenere alte

percentuali di guarigione dell'ulcera (84% a 6 mesi) e bassi tassi di recidive (Marrocco, 2010).

La terapia sclerosante rappresenta una metodica antica e fondamentale nel trattamento della malattia venosa cronica (MCV) e, in particolare, può essere di aiuto nel favorire e accelerare il processo di guarigione dell'ulcera flebostatica. La tecnica consiste fondamentalmente nel trattare con sclerosi (liquida o mousse) le varici attorno all'ulcera. Con la scleroterapia con schiuma sono riferite percentuali di guarigione dell'82% a 1 mese e di recidive del 5% a 2 anni.

Nelle ultime linee guida dell'European Phlebological Societies(Guideline Conference on 7th - 10th May 2012 in Mainz) viene riportato, a tal proposito nella Raccomandazione 1:

-Trattamento delle vene varicose in prossimità dell'ulcera (GRADO 1B; De Waard 2005; Stücker 2006; Hertzman 2007; Pang 2010; KulKarni 2012); in particolare nel lavoro di Stücker (2006) viene usato 1ml. di Polidocanolo al 2% in foam con la tecnica Tessari. Nel lavoro di Kulkarni(2012) la scleroterapia con foam, risulta utile anche nel ridurre le recidive ulcerose.

7. Altre terapie

La Cochrane ha recentemente pubblicato reviews su altre terapie dell'ulcera venosa. Attualmente può esservi indicazione all'ossigenoterapia iperbarica ma gli studi sono limitati e comunque vi è orientamento a sottoporre a tale procedura pazienti con ulcere croniche non venose (Kranke, 2012). Molta letteratura, oltre 500 pubblicazioni e 2 Documenti di Consenso internazionali (EWMA 2007; WUWHS, 2008), è dedicata alla terapia con Pressione Topica Negativa (TNP). La review della Cochrane del 2011 (Ubbink, 2011) ha selezionato sette trials di confronto fra TPN e medicazioni interattive o altri topic locali senza evidenziare differenze negli effetti in termini di guarigione. In realtà la TNP, nella pratica corrente, si rivela molto efficace nell'ottenere la detersione dell'ulcera in tempi più brevi di ogni altra medicazione, sebbene sia necessario il rigoroso rispetto delle indicazioni, essendo in particolare controindicata in presenza di tessuti granuleggianti o sanguinanti. Oggi esistono sul mercato molti apparecchi con interfaccia diversificata (schiuma poliuretanic o in polivinile o altre medicazioni assorbenti) e di dimensioni ridotte tanto da potere essere usati a domicilio.

La Cochrane ha dedicato poi spazi alla Lasertapia (Flemming, 2008), (Cullum, 2010), di dubbia efficacia e meglio utilizzabile in associazione con infrarossi; alla terapia con Ultrasuoni (Cullum, 2010), sostenuta da pochi autori e ininfluenza sulla guarigione dell'ulcera; all'applicazione dei Campi elettromagnetici (Aziz, 2011), in esame ed ancora priva di sufficienti prove nel promuovere la guarigione sebbene il meccanismo d'azione e gli effetti biologici siano interessanti. Infine l'Associazione Italiana Ulcere Cutanee ha recentemente pubblicato un Documento di Posizionamento sulla gestione della cute perilesionale, aspetto molto importante, e spesso trascurato, della gestione delle ulcere (AA vari).

Si tratta di esperienze condotte su casistiche limitate, né vi sono al momento documentazioni esaurienti per i risultati ottenuti ed il follow-up.

8. Misure generali

I pazienti con un ulcera venosa dovrebbero essere istruiti a mantenere un peso corporeo il più possibile vicino a quello ideale. Una passeggiata regolare in pianura, 2-3 volte al giorno, per almeno 30 minuti, dovrebbe essere largamente incoraggiata. I lunghi periodi di stazione eretta devono essere evitati.

E' utile che i pazienti periodicamente sopraelevino la gamba al di sopra del piano del cuore e dormano con i piedi del letto sollevati.

Nei pazienti con edema da insufficienza venosa cronica può essere preso in considerazione il drenaggio linfatico manuale.

La terapia fisica può migliorare la mobilità articolare della caviglia.

Raccomandazioni

La terapia conservativa ha un ruolo importante in prima istanza, ma si è rivelata inefficace nella prevenzione delle recidive a distanza, se non supportata in molti casi dalla correzione chirurgica della turba emodinamica, la quale dà buoni risultati solo in caso di insufficienza isolata del sistema venoso superficiale.

GRADO B1B

L'abolizione del reflusso superficiale mediante termoablazione laser o con radiofrequenza, o ablazione chimica mediante scleroterapia con schiuma facilitano la guarigione dell'ulcera.

GRADO B1A

La terapia compressiva, se correttamente condotta, è in grado di curare e prevenire la recidiva di ulcera.

GRADO AIA

Rispetto alla terapia compressiva, la chirurgia del circolo superficiale non riduce i tempi di guarigione, ma l'incidenza delle recidive.

GRADO AIB

In assenza di segni clinici d'infezione si sconsiglia l'uso di antimicrobici ed antibiotici per via topica e di antibiotici per via sistemica.

GRADO BIA

Non vi sono evidenze di efficacia a sostegno dell'impiego di aspirina, degli antagonisti dell'alfatromboxano, della prostaglandina E1 e.v., dei flebotonici.

GRADO BIB

I farmaci devono essere utilizzati sempre in associazione all'elastocompressione.

GRADO AIB

La terapia farmacologica, associata alla elastocompressione, facilita ed accelera la guarigione dell'ulcera.

GRADO AIA.

La terapia farmacologica con Pentossifillina facilita la guarigione delle ulcere venose ma i numerosi effetti collaterali e le controindicazioni ne limitano l'utilizzo.

GRADO BIB

La terapia farmacologica con FFPM, Sulodexide o Mesoglicano, associate all'elastocompressione, accelera e facilita la guarigione delle ulcere venose degli arti inferiori.

GRADO BIB

La terapia con pressione negativa accelera la detersione dell'ulcera ma non sembra influire sulla sua guarigione.

GRADO BIIA

Non vi sono evidenze a favore dell'uso di Laser, Ultrasuoni e Campi Magnetici nella terapia delle ulcere.

GRADO DIII

Necessitano altri studi per poter valutare l'efficacia delle medicazioni avanzate nella cura delle ferite difficili.

GRADO CIII

E' riportata nella letteratura internazionale la opportunità di istituire unità operative specificatamente dedicate allo studio ed alla cura delle ulcere degli arti inferiori, da cui possono dipendere sia attività

di assistenza a domicilio sia attività di riabilitazione, nell'ottica di un miglioramento della qualità delle prestazioni erogate, di un contenimento dei costi e, non ultimo, di una più accettabile qualità di vita del paziente.

Infine, anche per quanto riguarda il capitolo relativo delle ulcere venose vale un principio generale che assume notevole forza: le Linee guida pur non essendo assolutamente indiscutibili e vincolanti, costituiscono un importante indirizzo che, se seguito in modo appropriato e critico, influenzano positivamente i risultati.

[11] MALATTIA VENOSA PELVICA

Definizioni, Epidemiologia, Fisiopatologia, Classificazione

La Malattia Venosa Pelvica (o Varicocele Pelvico, o Sindrome da Congestione Pelvica) è una alterazione circolatoria, peculiare del sesso femminile, caratterizzata da stasi del circolo venoso pelvico correlata a reflusso venoso ovarico (Cura M *et al.*, 2009).

E' riportata, in vari studi presenti in letteratura, una prevalenza compresa fra il 12% ed il 34% con frequenza maggiore nella fascia di età fra i 20 ed i 50 anni e nelle multipare. (Nicholason TN *et al.*, 2006; Barros FS *et al.*, 2010; Rastogi N *et al.*, 2012).

Il Varicocele Pelvico viene identificato in circa il 50% dei casi di Dolore Pelvico Cronico definito come dolore pelvico non ciclico della durata di almeno 6 mesi. Altre cause di dolore pelvico cronico sono rappresentate da alterazioni riferibili ad endometriosi, aderenze pelviche, malattie intestinali croniche infiammatorie, cisti ovariche, sindrome del colon irritabile, disturbi psicogeni (Cura M *et al.*, 2009).

La fisiopatologia del varicocele pelvico riconosce cause ormonali, meccaniche ed idiopatiche. I cambiamenti indotti, nel sesso femminile, dagli ormoni sessuali sull'endotelio venoso (il cui effetto è particolarmente evidente durante la gravidanza) insieme alla non rara agenesia valvolare nelle vene ovariche determina un reflusso venoso dalle vene ovariche nelle vene iliache interne situate nella pelvi. Tale reflusso è più frequente a sinistra, dal momento che la vena ovarica sinistra (VOS) drena direttamente nella vena renale sinistra (VRS) con un angolo di confluenza di circa 90° (situazione anatomica gravita ria favorente il reflusso), rispetto a destra, dove la vena

renale destra (VOD) drena direttamente nella vena cava inferiore con un angolo di circa 45° (situazione anatomica antigravitaria antireflusso). (Nicholson TN *et al.* 2006; Rastogi N *et al.* 2012).

Le cause meccaniche, più frequenti, del varicocele pelvico sono rappresentate dalle anomalie di posizione dell'utero. Soprattutto la retroversoflessione fissa determina, con l'angolatura dei tronchi venosi, una difficoltà al circolo refluo e quindi favorisce lo stabilirsi di varicosità nei plessi uterini ed ovarici.

Una ulteriore causa meccanica, responsabile dell'insorgenza di Varicocele Pelvico, insieme ad altre manifestazioni più specifiche, è la "sindrome dello schiaccianoci" (Nutcracker Syndrome), caratterizzata dalla compressione della vena renale sinistra (VRS) tra l'arteria mesenterica superiore (AMS) e l'aorta addominale, che causa un aumento del gradiente di pressione tra la VRS e la vena cava inferiore fino a 3 mmHg (normale < 1mmHg) con conseguente formazione di varici pelviche.

Sono stati definiti tre tipi di sindrome dello schiaccianoci: anteriore, posteriore e mista. Normalmente, l'AMS si separa dall'aorta con un angolo di circa 90°. La VRS s'incontra con la parte anteriore dell'aorta a livello della biforcazione tra l'AMS e l'aorta addominale (AA). Nella sindrome anteriore, l'AMS forma con l'aorta un angolo acuto, comprimendo la VRS in una fenditura stretta conseguentemente formata e causando un'ipertensione della vena renale sinistra. Nella sindrome posteriore, la VRS si trova dietro l'AA ed è compressa tra l'aorta e la colonna vertebrale. Nel caso della sindrome mista, il ramo anteriore di una VRS doppia è compresso tra l'aorta e l'ASM, mentre quello posteriore si inserisce tra l'aorta e la colonna vertebrale (Kim *et al.*, 2011).

In aggiunta tra le cause meccaniche, sebbene abbastanza rara, è da citare la Sindrome di Cockett o Sindrome di May-Thurner, caratterizzata dalla compressione della vena iliaca interna da parte della arteria iliaca esterna (Labropoulos N *et al.*, 2001; Scultetus *et al.* 2011; Rastogi N *et al.* 2012).

In base alla entità del reflusso, in relazione ai plessi venosi coinvolti, si distinguono tre gradi di reflussi pelvici (d'Archembeau O. *et al.* 2004):

— I° Grado: Dilatazione e Reflusso a carico del plesso venoso ovarico.

— II° Grado: Dilatazione e Reflusso a carico del plesso venoso ovarico sinistro e del plesso venoso utero-vaginale sinistro

— III° Grado: Dilatazione e Reflusso a carico del plesso venoso ovarico sinistro, del plesso venoso ovarico destro e del plesso venoso utero-vaginale destro.

Alcuni studi hanno correlato la congestione venosa a livello delle vene ovariche con alterazioni emoreologiche e di parete venosa quali lo "stiramento di parete" e lo "stress da taglio di parete" (rispettivamente nella loro dizione anglosassone "stretching stress" e "shear stress") come causa di attivazione anomala delle cellule endoteliali e delle fibrocellule muscolari lisce con conseguente rilascio di mediatori vasodilatanti, e ad effetto neurotrofo, quali la sostanza P e le neurochinine A e B, responsabili, fra gli altri, dei sintomi legati all'umore. (Nicholson TN *et al.* 2006; Rastogi N *et al.* 2012).

Per quanto riguarda le cause idiopatiche dobbiamo altresì considerare la fisiopatologia dei Punti di Fuga Pelvici (Shunt Venosi pelvici) che possono localizzarsi in varie regioni anatomiche e coinvolgere vari gruppi di vene.

Le vene ovariche possono dar luogo, in primo luogo, a punti di fuga, a volte transitori, come può accadere durante la gravidanza per un aumento del flusso venoso, ed, in alcuni casi, a prescindere dalla condizione iniziale, esse possono diventare sede di un reflusso permanente.

Si possono distinguere, in questo caso, due situazioni fisiopatologiche. Nella prima, il reflusso e la dilatazione delle vene addominopelviche non vengono trasmessi alle vene degli arti inferiori, perché gli elementi fibromuscolari del pavimento pelvico prevengono il reflusso e la sintomatologia è quindi essenzialmente pelvica.

Al contrario, quando il pavimento pelvico non impedisce il reflusso, il paziente presenta una sintomatologia pelvica o/e sintomi e segni d'insufficienza venosa dell'arto inferiore.

Altre sorgenti di reflussi venosi pelvici, responsabili fino al 15% dei casi di varici degli arti inferiori, possono aver sede nelle vene ipogastriche, nelle vene glutee superiori ed inferiori e nella vena pudenda interna.

Questi plessi venosi possono anche dilatarsi in caso di ostruzione iliocavale perché costituiscono un circolo collaterale di supplenza. Questo circolo collaterale di supplenza può anche svilupparsi a carico del circolo venoso presacrale di un lato verso l'altro (Franceschi, 2009).

Sintomatologia

La Sindrome da Congestione Pelvica si manifesta con una sintomatologia dolorosa che può insorgere 7-10 giorni prima delle mestruazioni o, più frequentemente, senza una precisa correlazione con le fasi del ciclo. Il dolore è più grave quando la donna è seduta o sta in piedi, o compie degli sforzi, ed è alleviato dalla posizione supina. Spesso il dolore è localizzato nella parte inferiore del dorso e/o agli arti inferiori, può essere associato alla dispareunia e, meno frequentemente, a sintomi simili a quelli della Sindrome Pre-Mestruale, quali la stanchezza, la labilità dell'umore, la cefalea e la distensione addominale. Oltre al dolore pelvico cronico, si associa a varici del pavimento pelvico (vulvari e perineali) e varici ectopiche delle vene della coscia, specialmente delle regioni mediale e posteriore, con le quali comunicano. E', inoltre, di comune riscontro la formazione di varici recidive in pazienti già sottoposte ad interventi per la correzione di varici degli arti inferiori, espressione del reflusso proveniente dal plesso ovarico o ipogastrico.

Nel caso di "sindrome da schiaccianoci" ai sintomi su descritti si associano sintomi urologici quali i dolori lombari e addominali di pertinenza renale, localizzati nella parte sinistra del corpo, ed ematuria microscopica o macroscopica.

Indirizzi Diagnostici

Lo studio diagnostico più corretto, a fronte dell'ipotesi clinica, viene eseguito in maniera non invasiva, come indagine di screening di I° livello, dalla valutazione ultrasonografica. L'ecocolordoppler, con la metodica transvaginale, permette di evidenziare sia la dilatazione che la presenza di reflusso a carico delle vene ovariche (Barros FS *et al.*, 2010). Può dare dei falsi negativi nei casi in cui i flussi delle varicosità pelviche siano molto bassi.

Le indagini di II° livello sono rappresentate dall'angio-RM e dall'Angio-TC e sono in grado di dimostrare reflussi pelvici di ogni categoria anatomica, specialmente quelli alti che possono sfuggire all'indagine ultrasonografica. Il loro limite, però, è dato dalla scarsa sensibilità nell'identificare reflussi di grado lieve, dal momento che le metodiche vengono eseguite con il paziente in posizione supina, posizione nella quale un reflusso di grado minimo potrebbe annullarsi (Nicholson *et al.* 2006; Ascitutto *et al.* 2008; Cura M *et al.* 2009; Kim *et al.* 2011;)

Allo stato attuale la Flebografia rappresenta il gold standard diagnostico anche per il vantaggio di poter essere seguito con il paziente in posizione ortostatica sulla tavola orientabile, potendo evidenziare anche reflussi di lieve entità.

La Flebografia, esame di III° livello, conferma il sospetto diagnostico di un reflusso pelvico, evidenziato con le metodiche precedenti, definisce l'anatomia venosa per la strategia terapeutica e, nella maggior parte dei casi, rappresenta il mezzo per la soluzione terapeutica stessa in quanto durante l'esecuzione della indagine è possibile procedere ai trattamenti operativi endovascolari (Nicholson *et al.* 2006; Ascitutto *et al.* 2009; Rastogi N. *et al.* 2012).

Indirizzi Terapeutici

La terapia del varicocele pelvico consiste nella rimozione della causa che l'ha provocato quando questa è identificabile (esempio correzione della retroversoflessione uterina, correzione della sindrome da compressione vascolare, etc).

Nelle forme idiopatiche, quando non è evidenziabile una causa anatomica, è possibile tentare inizialmente un trattamento medico e successivamente un trattamento chirurgico o endovascolare, come di seguito descritto:

Terapia Medica — Rappresenta la Terapia di prima scelta e considera l'utilizzo di analgesici (FANS e Corticosteroidi) associati o meno a progestinici (ad azione anti estrogenica ed ovarico-soppressiva) quali il Medrossiprogesterone acetato ed a Flebotropi. (Swanton A *et al.* 2004)

Terapia Endovascolare — La scleroembolizzazione dei vasi venosi pelvici refluenti rappresenta, dopo il fallimento del trattamento medico, il trattamento di scelta per la ridotta invasività, e la ridotta frequenza di complicanze post-operatorie importanti.

Si esegue in anestesia locale e si effettua il cateterismo superselettivo della vena ovarica, e durante la flebografia ovarica con documentazione di tutto il distretto venoso patologico annessiale e di eventuali varianti anatomiche. Mediante l'iniezione di sostanze sclerosanti o colle biologiche o l'applicazione di spirali metalliche si determina l'esclusione immediata del circolo venoso patologico. Si esegue, inoltre, la sclerosi della vena ovarica fino

a poco sotto l'origine dalla vena renale (Rastogi N. *et al.* 2012).

Terapia Chirurgica A Cielo Aperto. — In considerazione dei notevoli risultati raggiunti dalla terapia endovascolare la terapia chirurgica trova indicazioni solo in rari casi selezionati, che non hanno risposto ai precedenti trattamenti.

Scopo del trattamento chirurgico a cielo aperto è l'interruzione del flusso venoso a carico della vena ovarica con accesso laparotomico o laparoscopico.

Tale intervento può essere eseguito attualmente in laparoscopia: infatti alcuni Autori hanno riportato la loro esperienza laparoscopica, mediante applicazione di clips sulle vene ovariche, o mediante sezione delle vene con pinze elettrocoagulanti.

Trattamento delle Sindromi da compressione vascolare. — ("S. dello Schiaccianoci e S. di May-Thurner)

Può essere realizzata mediante chirurgia a cielo aperto o trattamento endovascolare con posizionamento di stent.

Gli interventi di chirurgia aperta che danno dei buoni risultati sono le trasposizioni vascolari e l'autotripianto renale. Tuttavia, si tratta di interventi chirurgici con una significativa morbilità e, quindi, sono raramente eseguiti. Gli stent extravascolari possono essere posti con la chirurgia aperta o laparoscopica e implicano il posizionamento di un impianto in politetrafluoretilene (PTFE) intorno alla VRS, estendendo la sua congiunzione con la vena cava inferiore (VCI) al punto d'entrata delle vene surrenali e gonadiche di sinistra.

Gli stent intravascolari rappresentano l'opzione terapeutica più interessante, in cui uno stent è disposto (con l'anestesia locale e la guida di un'angiografia digitalizzata per sottrazione DSA) nella regione stenotica della VRS, con il tratto prossimale dello stent posto nella vena cava inferiore.

La prognosi dopo gli interventi è soddisfacente.

Raccomandazioni

La assenza di studi clinici randomizzati controllati non consente di identificare raccomandazioni univoche sui presidi diagnostici e terapeutici.

Dalle Evidenze presenti in letteratura emergono le seguenti

GRADO III C:

Il percorso diagnostico deve prendere in considerazione:

— La esecuzione di un accurato esame clinico – anamnestico

— La esecuzione di una valutazione specialistica ginecologica, utile nella diagnosi differenziale, per la identificazione di altre condizioni cliniche che determinano dolore pelvico cronico.

— La esecuzione di un'indagine ultrasonografica (ecocolordoppler), anche con scansione transvaginale, come indagine di I° livello.

— Il ricorso ad esami di II° livello (Angio-RM ed Angio TC) nei casi risultati dubbi alla valutazione ultrasonografica.

— L'utilizzo della Flebografia nel caso di positività agli esami precedenti ed in presenza di sintomatologia grave che pone l'indicazione per un trattamento interventistico.

Il Percorso Terapeutico deve prendere in considerazione:

— La Terapia Medica, come I° livello terapeutico, mediante l'utilizzo di analgesici, progestinici e flebotonici.

— Il fallimento della Terapia Medica in presenza di una sintomatologia grave, o la presenza di sindromi di compressione vascolare, suggeriscono l'utilizzo di un trattamento interventistico, preferenzialmente di tipo chirurgico mini invasivo e/o endovascolare.

[12] MALFORMAZIONI VASCOLARI VENO-LINFATICHE

GENERALITA'

Definizione

Le malformazioni vascolari sono anomalie di sviluppo del sistema circolatorio per un errore nelle varie fasi dell'embriogenesi. Vanno distinte dagli emangiomi che sono tumori vascolari benigni del neonato (CIF, 2005).

Classificazione

La classificazione maggiormente accettata è quella di Amburgo, che distingue malformazioni dei vasi principali, o forme troncolari, e malformazioni composte da aree di vasi malformati localizzati nei tessuti, o forme extratroncolari. (TAB 1) (Lee, 2007).

CLASSIFICAZIONE DELLE MALFORMAZIONI VASCOLARI

Tipo

- Arteriose
- Venose
- Artero-venose
- Linfatiche
- Capillari
- Combinata/miste

Sottogruppi morfologici/embriologici

- Troncolari (difetti dei vasi principali)
- Aplasia, stenosi, ostruzione da membrane
- Dilatazione localizzata o diffusa
- Extratroncolari (aree di vasi displasici nei tessuti)
- Circoscritte
- Infiltranti

Recentemente si raccomanda di evitare l'utilizzo dei vecchi termini riferiti a sindromi, come Klippel-Trenaunay, Parkes-Werber, Klippel-Trenaunay-Weber o Servelle-Martorell in quanto confusionari e poco indicativi della diagnosi precisa (Lee, 2009, 2013).

Etiopatogenesi

Le anomalie vascolari sono patologie su base genetica multifattoriale. Le basi genetiche di varie forme sono già state individuate (Brouillard, 2007).

Epidemiologia

In uno studio internazionale retrospettivo su circa 20 milioni di nati, la incidenza media di malformazioni vascolari risultò essere 1,08% (Kennedy, 1977). Nella maggioranza dei casi si tratta di forme sporadiche; sono note tuttavia rare forme ereditarie.

Storia naturale

Generalmente sono evidenti fin dalla nascita ma a volte si manifestano tardivamente. Un'esacerbazione durante la pubertà o la gravidanza è possibile ma non sicura.

MALFORMAZIONI VENOSE

Rappresentano il gruppo più frequente di displasie vascolari (Lee, 2010).

Le forme troncolari sono aplasie, ipoplasie, dilatazioni (aneurismi venosi congeniti) e avalvulie a carico di vene principali (Stillo, 2012). Una varietà particolare è la persistenza della vena marginale, che è un vaso anomalo avalvolato che decorre sulla faccia laterale dell'arto inferiore (Mattassi, 2007).

Le forme extratroncolari sono residui embrionari di vasi primitivi nel contesto dei tessuti. Rappresentano la varietà più frequente di malformazioni venose. Possono essere circoscritte o infiltrare estesamente i tessuti. Hanno tendenza evolutiva legata alla loro particolare origine (Lee, 2010). Sono spesso malformazioni isolate, ma anche multifocali e persino disseminate. Prevalgono localizzazioni cutanee e mucose, ma sono frequenti anche le forme profonde, intramuscolari o intraossee. Come sede prevalgono gli arti e le localizzazioni cranio-facciali (CIF, 2005).

Esistono anche forme miste di displasie venose troncolari ed extratroncolari.

Quadro clinico

Le MV superficiali si evidenziano come tumefazioni collassabili alla compressione, non pulsanti, ricoperte da cute bluastra, a volte sede di nevo irregolare. Le forme profonde si manifestano con sintomatologia dolorosa con esacerbazioni, legate a fenomeni trombotici nel loro contesto dovuti a una coagulopatia presente in circa il 40% dei casi (Mazoyer, 2008). Non rara è una dismetria delle estremità per crescita in eccesso o in difetto dell'arto patologico (CIF, 2005). Le forme a localizzazione cavitaria possono provocare disturbi di tipo compressivo.

Diagnosi

L'esame clinico va completato con indagini strumentali. L'ecocolordoppler si focalizzerà sulla emodinamica (aree a basso flusso) e morfologia della malformazione (Lee, 2005). La Risonanza magnetica studierà localizzazione, estensione e infiltrazione dei tessuti da parte delle malformazioni extratroncolari (Dubois, 2001). La tomografia assiale computerizzata, specialmente con contrasto, ha maggior utilità per lo studio delle anomalie troncolari, evidenziando stenosi, aplasie o aneurismi venosi, mentre è meno valida della RM nelle forme extratroncolari.

Esami complementari sono la angioscintigrafia total body, che consente di individuare le sedi, anche multiple, della malformazione (Lee, 2004) e la

radiografia standard, che evidenzia difetti ossei e la presenza di fleboliti.

Il ruolo della flebografia è stato nettamente ridimensionato perché i dati di ecodoppler, RM ed eventuale TAC di solito forniscono dati sufficienti (Lee, 2009). Tuttavia, in casi complessi, come agenesie delle vene profonde e deficit pelvici importanti, è comunque molto utile. L'arteriografia non è di alcuna utilità e va evitata.

Un esame bioptico è indicato se esiste un fondato dubbio di diagnosi differenziale con una forma tumorale.

Nelle forme extratroniculari infiltranti estese con ripetuti fenomeni trombotici può essere utile uno screening per stati trombofilici.

Raccomandazione

I principali esami strumentali nelle malformazioni venose sono l'ecocolordoppler mirato e la risonanza magnetica nelle forme extratroniculari. Nelle forme troncolari la angio TAC può sostituire la risonanza magnetica.

Grado C, livello IV

Trattamento

Le terapie possibili sono la terapia conservativa, la sclerosi, il trattamento chirurgico e la laserterapia. L'approccio di un gruppo multidisciplinare, chirurgico, non chirurgico ed endovascolare, offre le migliori garanzie al paziente perché consente la ponderata scelta della migliore opzione terapeutica (Lee, 2009).

La terapia conservativa si basa sulla contenzione elastica e su terapia farmacologica, fra cui l'eparina a basso peso molecolare in caso di episodi dolorosi ricorrenti, legati a fenomeni trombotici nel contesto della malformazione (Domp martin, 2010).

La scleroterapia rappresenta una tecnica terapeutica a basso rischio, specie nelle forme extratroniculari. Il più potente prodotto sclerosante, utilizzato nelle malformazioni, è l'alcol assoluto (Lee, 2009). Tuttavia, può provocare danni qualora non sia somministrato con tecnica corretta per cui è consigliato che sia eseguita solo da personale esperto (Lee, 2009, 2013). Va eseguita sotto guida flebografica.

Prodotti alternativi sono il polidocanolo e il tetradeecil solfato di sodio, somministrati in forma di schiuma, meglio se sotto controllo ecografico (Blaise, 2011).

Principale difetto della sclerosi con schiuma è l'elevata incidenza di recidive nel tempo (Lee, 2009).

Le tecniche chirurgiche più comuni sono quelle di asportazione di aree di vasi displasici extratroniculari. In caso di presenza di vena marginale, questa va asportata previo adeguato studio del circolo venoso profondo per individuare eventuali aplasie o ipoplasie (Mattassi, 2007, Vercellio, 2001).

I difetti troncolari delle grosse vene possono richiedere procedure come la plastica o l'impianto di stent in caso di stenosi congenita; gli aneurismi venosi vanno trattati con l'asportazione, la resezione tangenziale o con l'innesto di vena safena.

Lo scopo della terapia laser nelle malformazioni vascolari è quella di distruggere i vasi anomali. Le tecniche di trattamento sono: transdermica (per malformazioni cutanee), interstiziale (per forme sottocutanee o profonde), endovascolare (occlusione di vasi maggiori) ed endoscopica (lesioni viscerali, come le vie aeree o il tubo digerente) (Berlien, 2009).

Raccomandazioni.

La scelta della tecnica terapeutica migliore fra sclerosi, chirurgia e laserterapia nelle malformazioni venose va fatta considerando il singolo caso e nell'ambito di un gruppo multidisciplinare.

Grado C, livello IV

MALFORMAZIONI LINFATICHE

Le malformazioni linfatiche si dividono in forme troncolari (linfedema primario) e forme extratroniculari o linfangiomi (aree di linfatici displasici nei tessuti). I linfangiomi sono composti da cisti di diametro variabile (< a 2 cm = microcistiche; > a 2 cm = macrocistiche); esistono anche le forme miste. I linfangiomi tissutali microcistici si localizzano più frequentemente a livello cranio-facciali (soprattutto linguali e palpebrali) e pelviche. Le forme macrocistiche o igromi cistici possono essere sepimentati e si localizzano nelle sedi delle principali stazioni linfonodali: sottomandibolari, latero-cervicali, ascellari, inguinali e mediastiniche. Esistono anche forme miste di linfedema primario con linfangiomi.

Quadro clinico

I linfangiomi tissutali si manifestano come tumefazioni sottocutanee o chiazze cutanee rilevate di

colorito biancastro, a superficie irregolare e verrucosa, spesso ricoperta da caratteristiche microvescicole traslucide. Gli igromi cistici si presentano come voluminose tumefazioni sottocutanee di consistenza molle e spugnosa (CIF, 2005). Le complicazioni più frequenti sono le linforragie, le infezioni e i fenomeni compressivi da parte delle masse voluminose.

Diagnosi

La diagnosi di malformazione linfatica è inizialmente clinica e va confermata da indagini strumentali.

L'ecocolordoppler evidenzia tipicamente la cavità con segnale ecogenico fluido, scarsamente compressibile alla sonda e senza flusso evidenziabile (Eivazi, 2011).

La risonanza magnetica permette di valutare l'estensione, le dimensioni e i rapporti anatomici della malformazione (Cahill, 2011). Negli igromi cistici è utile l'iniezione diretta di contrasto per visualizzare la morfologia ed eseguire il trattamento di scleroembolizzazione percutanea.

Raccomandazioni

L'ecocolordoppler mirato e la risonanza magnetica sono i principali strumenti diagnostici nelle malformazioni linfatiche.

Grado C, livello IV

È possibile una diagnostica prenatale ecografica e con risonanza magnetica delle malformazioni macrocistiche del collo con compressione delle vie aeree. Tale diagnosi è importante per programmare procedure di tipo EXIT e diminuire la mortalità nel post parto (Stefini, 2012).

Trattamento

La chirurgia trova indicazioni nei casi di malformazioni linfatiche extratronicolari (linfangiomi) localizzate nel 75% dei casi nell'area cervico – facciale in forme macro, microcistiche e miste. Le probabilità di asportazione radicale in assenza di complicanze neurologiche in quest'area decrescono progressivamente in base allo staging nel seguente ordine: I) unilaterali infraioidee, II) unilaterali sovraioidee, III) unilaterali infra- e sovraioidee, IV) bilaterali infraioidee, V) bilaterali infra- e sovraioidee. Le forme più difficili da trattare riguardano in

ogni caso le localizzazioni alla cavità orale (lingua e faringe) (Perkins, 2010).

Anche per la scleroterapia le probabilità di successo dipendono dallo staging ma soprattutto dal tipo di lesione: risultati soddisfacenti si possono ottenere prevalentemente nelle forme macrocistiche. Le procedure di scleroterapia prevedono la preventiva aspirazione del contenuto delle cisti linfatiche e la successiva introduzione del prodotto sclerosante preferibilmente sotto controllo fluoroscopico. La scelta del prodotto fra OK 432, Bleomicina, Doxiciolina ed etanolo è ancora dibattuta (Zhou, 2011).

Anche le localizzazioni orbitarie possono avvalersi di terapia sclerosante (in tal caso con Bleomicina o Doxiciolina).

Raccomandazioni

La scleroterapia e la chirurgia possono essere ragionevolmente impiegate in maniera alternativa nel trattamento delle malformazioni linfatiche, in rapporto all'esperienza personale.

In casi selezionati può essere vantaggioso il ricorso ad una terapia combinata, associando procedure chirurgiche e scleroterapiche per ottenere migliori risultati funzionali ed estetici (Lee, 2009).

Grado C, livello IV

La fotocoagulazione laser preferibilmente con laser CO₂ o Nd:Yag può essere impiegata per il trattamento delle lesioni vescicolose più piccole e superficiali.

MALFORMAZIONI COMBinate

Malformazioni venose e artero-venose possono combinarsi con malformazioni linfatiche; esse vengono definite forme emolinfatiche. Le varietà troncolari ed extratronicolari venose possono combinarsi con le varietà troncolari linfatiche (ipo-aplasia dei collettori principali, che portano al linfedema primario) ed extratronicolari linfatiche (linfangiomi) (Lee, 2011).

La procedura diagnostica utilizza gli stessi strumenti delle indagini per le singole patologie. Deve essere considerata la possibilità di forme combinate.

La terapia si basa sul principio di trattare per prima la forma maggiormente sintomatica.

[13] LINFEDIEMI PRIMARI E SECONDARI

Considerazioni generali

DEFINIZIONE DI LINFEDEMA

Per Linfedema si intende un edema ad elevata concentrazione proteica interstiziale determinato da una ridotta capacità di trasporto linfatico, congenita o acquisita (ISL, 2009; (Foldi, 2009; Tondi, 2013).

Patogenesi

Esistono tre possibilità che si instauri un linfedema: nel primo caso, a parità di 'capacità di trasporto' del sistema linfatico si verifica una aumentata produzione di linfa negli spazi interstiziali, nell'unità di tempo considerata. Nel secondo caso la quantità di linfa prodotta rimane costante ma si riduce la 'capacità di trasporto' del sistema linfatico, per motivi congeniti (ridotto sviluppo di parte del sistema linfatico locale o alterato funzionamento dei sistemi valvolari, tipici dei linfedemi primari), o acquisiti (distruzione o ablazione chirurgica, radioterapica o traumatica di vie e/o stazioni linfoghiandolari per infestazione parassitaria, radicalità del trattamento chirurgico e/o radioterapico oncologico, traumi). Nel terzo caso si realizza, per motivi legati ad altri organi o sistemi, un sovraccarico funzionale del sistema linfatico regionale (esempi: s. post-flebotrombotica, ascite chilosa o chilotorace) (ISL, 2009; Foldi, 2009; Tondi, 2013).

Genetica

Recenti studi genetici stanno dimostrando come il linfedema primario non sia una malattia Autosomica Dominante 'a penetranza incompleta' (cioè che più membri della stessa famiglia possono avere la mutazione genetica, in genere per i geni FOXC2 e VEGFR3, pur non avendo alterazioni anatomiche), quanto 'ad espressività variabile' (ovvero tutti i soggetti della stessa famiglia che presentano una mutazione hanno anche una alterazione anatomica, evidenziata con l'esame linfoscintigrafico; in alcuni di questi il difetto anatomico si evidenzia clinicamente durante la vita, in altri no). Questo aspetto è molto importante da sottolineare ai fini della prevenzione primaria. Esistono tuttavia for-

me di linfedema primario cosiddetti 'sporadici' in cui è presente una mutazione genetica che determina la malattia ma non è riscontrabile in altri soggetti della stessa famiglia. In questi casi, in genere, vengono chiamati in causa altri geni (Connell, 2010; Michelini, 2012).

Raccomandazione 1

I Linfedemi primari familiari sono determinati da mutazioni genetiche autosomiche dominanti, ad espressività variabile.

GRADO BIIb.

Epidemiologia

L'Organizzazione Mondiale della Sanità riporta attualmente circa 300.000.000 di casi di linfedema presenti nel mondo. 150.000.000 sono le forme primarie, 50.000.000 le forme secondarie ad intervento chirurgico, 70.000.000 le forme da infestazione parassitaria e circa 30.000.000 le forme cosiddette funzionali.

Classificazione

I Linfedemi vengono comunemente classificati in primari e secondari. I primi possono essere presenti alla nascita (con natali), presentarsi entro la seconda decade di vita (precoci) o successivamente (tardivi). I secondari possono intervenire per asportazione o distruzione di vie e stazioni linfatiche; le cause più frequenti sono: Chirurgia oncologica, Radioterapia, Infestazione parassitaria (soprattutto da Phylaria Bancrofti nelle popolazioni del medio ed estremo oriente ed in America latina), da traumi, da 'disuso' (soprattutto nella tarda età), da lesioni iatrogene o da sovraccarico funzionale (vedi sindrome postflebotrombotica degli arti) (ISL, 2009; Foldi, 2009; Tondi, 2013; Gasbarro, 2009).

Raccomandazione 2

Nei linfedemi secondari, in particolare per le forme post-traumatiche, post-linfangitiche, ma anche per quelle conseguenti a chirurgia e/o radioterapia, si riscontra quasi sempre una predisposizione costituzionale (displasia linfatico e/o linfonodale congenita).

GRADO BIII.

Stadiazione

I Linfedemi possono presentare 4 stadi evolutivi clinici:

0 = assenza di edema in soggetti predisposti (es. mastectomizzata con arti coincidenti, consanguineo di soggetto con linfedema primario con positività dell'esame linfo-scintigrafico);

1 = Edema presenta, che regredisce spontaneamente con il riposo notturno o con la posizione declive;

2 = Edema permanente che regredisce solo parzialmente con i trattamenti (con possibili complicanze infettive e distrofiche);

4 = Elefantiasi con scomparsa delle salienze ossee e tendinee e possibili complicanze infettive (batteriche e/o micotiche), ulcerative, fino alle degenerative neoplastiche (Sarcoma di Stewart Treves)

(ISL, 2009; Foldi, 2009; Tondi, 2013; Michelini, 2006; Michelini, 2008).

Diagnosi

La diagnosi di Linfedema è clinica e strumentale (Gasbarro, 2009) (Figura 4).

Clinica

Per la clinica è fondamentale l'anamnesi (nelle forme primarie coesistenza di altri casi nella famiglia o dato anamnestico di trauma o di altro elemento 'scatenante', nelle forme secondarie il dato anamnestico dell'intervento, trauma, radioterapia, infestazione etc.). Per il linfedema primario degli arti inferiori esiste un segno 'patognomonico', il segno di Stemmer (impossibilità di 'pinzettare' la cute del dito del piede rispetto alla falange ossea sottostante). La progressione dell'edema lungo l'arto è disto-proximale nelle forme primarie, prossimo-distale in quelle secondarie. Spesso si associano termotatto positivo (riduzione della temperatura cutanea) ed incremento della consistenza tissutale (con segno della Fovea fugace o assente). In caso di complicanze è possibile osservare distrofie cutanee, pachidermia, verrucosi ed ulcerazioni (ISL, 2009; Foldi, 2009; Michelini, 2008).

Strumentale

L'esame considerato il 'gold standard' diagnostico nel linfedema è la Linfo-scintigrafia (ISL, 2009; Foldi, 2009; Michelini, 2008).

Consiste nella inoculazione sottocutanea di nano colloidi marcati con tecnezio radioattivo negli spazi interdigitali delle mani e/o dei piedi, cui segue l'esecuzione di alcuni esercizi muscolari da parte del soggetto che facilitano lo scorrimento del tracciante radioattivo attraverso il sistema canalicolare linfatico. Una gamma camera capta successivamente il tracciante che nel frattempo (mediamente 20-30') si è spinto fino alla radice dell'arto ed oltre. Da un esame morfo-funzionale (tempi di comparsa) dei tre segmenti dell'arto è possibile stabilire il livello ed il grado del deficit della capacità di trasporto linfatico. Uno dei segni linfo-scintigrafici tipici è il 'dermal back flow' che testimonia il ristagno di tracciante in corrispondenza della zona edematosa (ISL, 2009; Foldi, 2009; Michelini, 2006; Michelini, 2008).

Altra indagine impiegata è l'Ecografia ad alta risoluzione dei tessuti sopra e sottofasciali. Questa è in grado di evidenziare il grado di ispessimento dell'epidermide, l'incremento dello spessore sopra fasciale (spessore cute-fascia muscolare) nel lato affetto, la prevalente quota idrica o fibrotica del tessuto e la presenza o meno di 'lacune' e 'laghi' linfatici. Utile anche nel monitoraggio del trattamento.

Vengono quindi eseguite, in centri specializzati, Tomografia computerizzata e Linfoangiografia. Tuttavia sono indagini in cui la standardizzazione è ancora in corso. La Linfografia indiretta, la Microlinfografia fluoresceinica, il Test linfo-cromico di Houdack - Mc Master, la misurazione del flusso e delle pressioni linfatiche e il Laser-Doppler possono fornire utili informazioni sulle condizioni anatomiche e funzionali, oltre che della microcircolazione sanguigna (Laser-Doppler), anche dei linfatici iniziali e dei collettori linfatici, ma la loro utilità clinica è limitata.

La Linfografia, superata per molti tipi di quadri clinici, rimane valida nell'ottica di interventi demolitivi o riservati ad aree anatomiche profonde addominali e toraciche.

Raccomandazione 3

La linfo-scintigrafia è assolutamente raccomandabile nelle forme primarie di linfedema
GRADO BIA

Raccomandazione 4

L'Ecografia ad alta risoluzione è utile ma necessita ancora di validazioni e standardizzazioni
GRADO CIII.

Raccomandazione 5

La Tomografia computerizzata e la Linfangiorisonanza necessitano di validazioni per divenire standardizzabili

GRADO CIII.

Valutazione Funzionale

In funzione della disabilità complessiva presentata dal paziente affetto da linfedemi degli arti (comprese le voci dell'I.C.F. relative alle sfere psichica, sessuale, sociale etc.) è possibile distinguere i seguenti gradi di impegno funzionale (Ricci, 2006):

GRADO

DEFINIZIONE

DESCRIZIONE

0

Assenza di disabilità

Il malato svolge le sue attività senza restrizioni delle sue scelte e/o delle sue funzioni anche se con ortesi.

1

Disabilità lieve

Il malato presenta in almeno una delle attività/partecipazioni codificate dall'ICF un valore di difficoltà qualificato lieve.

2

Disabilità moderata

Il malato presenta in almeno una delle attività/partecipazioni codificate dall'ICF un valore di difficoltà qualificato moderato.

3

Disabilità grave

Il malato presenta in almeno una delle attività/partecipazioni codificate dall'ICF un valore di difficoltà qualificato grave.

4

Disabilità completa

Il malato presenta in almeno una delle attività/partecipazioni codificate dall'ICF un valore di difficoltà qualificato completo.

Raccomandazione 6

La disabilità indotta da Linfedema primario o secondario è misurabile mediante l'applicazione dell'ICF, con particolare riferimento alle attività/partecipazioni.

GRADO BIII

Trattamento

I Linfedemi si avvalgono del concorso di più tipi di trattamento con il rispetto delle singole indicazioni e controindicazioni.

Terapia Fisica

La Terapia fisica de congestiva consta generalmente di un programma di trattamento in due fasi: la prima fase prevede la cura della pelle, il linfodrenaggio manuale, una serie di esercizi di ginnastica ed compressione elastica normalmente applicata con bendaggi multistrato anelastici. Utili gli ultrasuoni, le onde d'urto e la depressoterapia (Vacuumterapia) nelle aree anatomiche maggiormente interessate dalla fibrosi tissutale. La seconda fase, che va iniziata non appena completata la fase 1, con l'obiettivo di mantenere ed ottimizzare i risultati ottenuti, comprende la cura della pelle, l'compressione elastica per mezzo di tutore (calza o bracciale) a 'maglia piatta', standard o 'su misura' di classi di compressione tra I e IV (secondo il sistema RAL), la ginnastica per il recupero funzionale del o degli arti. Condizioni essenziali per la riuscita del protocollo fisico combinato sono la disponibilità del paziente e la sua piena partecipazione al protocollo terapeutico in entrambe le fasi e la preparazione del personale medico (linfologi clinici), infermieristico e di fisioterapisti adeguatamente formati. L'compressione elastica, se non applicata adeguatamente, può essere inutile ed anche dannosa. L'indosso diurno dell'indumento elastico definitivo prescritto e collaudato con esito positivo costituisce il fattore prognostico predittivo più importante.

La pressoterapia sequenziale, sempre preceduta dalla preparazione manuale delle stazioni linfatiche alla radice dell'arto, viene oggi riservata a pazienti suscettibili di prevalente terapia fisica passiva (allettati, ipomobili per motivi neurologici od osteoartropatici). Dato l'incremento volemico in tempi rapidi va prudentemente impiegata in caso di ipertensione arteriosa ed insufficienza cardiaca. (ISL, 2009), (Foldi, 2009), (Tondi, 2013), (Michelini, 2008).

Raccomandazione 7:

Il Linfodrenaggio manuale ed il bendaggio compressivo multistrato anelastico costituiscono i presidi terapeutici fisici più idonei nei linfedemi primari e secondari

GRADO BIII

Raccomandazione 8

E' indispensabile, nella fase di mantenimento, l'indosso diurno dell'indumento elastico definitivo
GRADO BIIIB.

Raccomandazione 9

E' da proscrivere la 'monoterapia' (un ciclo di una sola metodica)
GRADO EIII.

Terapia Farmacologica

1 – Benzopironi (b.): comprendono la Cumarina e derivati (alfa-b.) e i Bioflavonoidi e derivati (gamma-b. - Diosmina, Rutina, Esperidina, Quercitina, ecc.).

L'attività degli alfa-b. consiste in incremento tono capillare con diminuzione della permeabilità, aumento ed attivazione dei macrofagi, stimolazione della capacità contrattile dei collettori linfatici (azione prolinfocinetica) ed inibizione della sintesi di prostaglandine e leucotrieni. Promuovono quindi il riassorbimento interstiziale e favoriscono una parziale regressione della fibrosi.

Le Cumarine naturali, da somministrare a dosaggi di 8 mg/die, hanno dimostrato una efficacia terapeutica nel miglioramento della sintomatologia soggettiva, del recupero funzionale dell'arto linfedematoso, riduzione della consistenza dell'edema, potenziamento della riduzione del volume in eccesso ottenuta dopo trattamento fisico e/o microchirurgico, senza determinare alcun effetto tossico sul fegato. I migliori effetti vengono ottenuti nei primi stadi clinici

Le azioni dei gamma-b. comprendono una riduzione di permeabilità dell'endotelio alle macromolecole proteiche, una riduzione della filtrazione capillare ed un aumento del tono venulare. I conseguenti effetti consistono in una azione stabilizzante sul connettivo interstiziale e sulla parete capillare ed una inibizione della produzione delle prostaglandine e dei leucotrieni.

2 – Antibiotici: Vengono utilizzati in fase acuta (terapia per lo streptococco B-emolitico), per il trattamento delle dermato-linfango-adeniti (DLA), e a scopo preventivo per la profilassi degli episodi di linfangite acuta (penicillina ad azione protratta).

3 – Antimicotici: per il trattamento delle infezioni fungine delle estremità (fluconazolo, ecc.).

4 – Dietilcarbamazina: per l'eliminazione della microfilaria dal circolo sanguigno nei pazienti affetti da linfedema su base parassitaria e per i portatori sani.

5 – Diuretici: solitamente a basso dosaggio e per brevi periodi di trattamento, in particolare nei quadri di linfedema associato a flebedema o altre patologie quali cardiopatie, nefropatie, ascite, patologie dei vasi chiliferi, ecc. Non rimuovendo la componente proteica interstiziale dell'edema, non si rivelano etiologici ma esclusivamente sintomatici.

6 – Proteasi: in grado di ridurre le macromolecole proteiche interstiziali a macromolecole, più facilmente riassorbibili e trasportabili dal sistema linfatico.

7 - Vaccini: Nelle infezioni recidivanti (compresi gli episodi di erisipela) è stato introdotto da varie scuole l'utilizzo di vaccini normalmente utilizzati contro i germi comuni per le infezioni respiratorie e della pelle. E' stato visto che riducono la frequenza e l'intensità dei nuovi episodi, riducendo peraltro il consumo di antibiotici.

8 – Dieta: in pazienti obesi, la riduzione dell'apporto calorico, in associazione ad un idoneo programma di attività fisica, ha una sua specifica efficacia nella riduzione del volume dell'arto linfedematoso. Non è stata dimostrata la validità di un apporto limitato di liquidi. Nelle sindromi con reflusso chioso, una dieta a basso contenuto di lipidi e con l'assunzione esclusivamente di trigliceridi a catena media (medium chain triglycerides – MCT), che vengono assorbiti attraverso il circolo portale, non andando a sovraccaricare il sistema dei vasi chiliferi, è risultata estremamente efficace, anche in età pediatrica.

Raccomandazione 10

Molti studi evidenziano l'efficacia terapeutica degli alfa e gamma benzopironi, prevalentemente nei primi stadi clinici della malattia

GRADO BIII.

Raccomandazione 11

Nelle complicanze infettive recidivanti è opportuno usare penicillina ritardo ad una dose di 1.200.000 U.I. ogni 21 giorni per 12 mesi.

GRADO BIII

Raccomandazione 12

Per la prevenzione secondaria delle infezioni è consigliabile l'impiego di vaccini per via orale o spray nasale da somministrare per lunghi periodi (6-12 mesi).

GRADO CIII.

Terapia Chirurgica

Le tecniche chirurgiche impiegate in passato per la cura dei linfedemi miravano alla riduzione volumetrica degli arti mediante interventi di tipo demolitivo-resettivo (cutolipofassectomia, linfangectomia totale superficiale, intervento di Thompson, debulking ecc.).

L'avvento della Microchirurgia ha consentito di studiare e realizzare soluzioni terapeutiche funzionali e causali del linfedema con lo scopo di drenare il flusso linfatico o di ricostruire le vie linfatiche ove ostruite o mancanti mediante tecniche fini, riparatrici, intervenendo direttamente sulle strutture linfatiche stesse. Le tecniche microchirurgiche derivate mirano al ripristino del flusso linfatico nella sede dell'ostruzione mediante la realizzazione di un drenaggio linfo-venoso, con l'impiego dei linfonodi o direttamente dei linfatici. Quelle più recentemente e comunemente impiegate sono le anastomosi linfatico-venose multiple, termino-terminali o termino-laterali (Campisi 2010), (Campisi, 2008). Le tecniche microchirurgiche ricostruttive consentono di ripristinare una continuità di flusso del circolo linfatico, superando la sede del blocco anastomizzando direttamente i vasi linfatici afferenti ed efferenti o mediante l'impianto di segmenti autologhi linfatici o venosi tra i collettori a valle e a monte.

Di recente introduzione è il trapianto linfonodale autologo che vede particolari indicazioni nelle forme secondarie (ma anche primarie) e nelle regioni anatomiche con particolare fibrosi (esempio dopo radioterapia) (Becker, 2012), (Becker, 2006).

Di recentissima introduzione è la metodica della super-microchirurgia con interventi periferici (sia nei linfedemi primari che secondari) che si effettuano su vasi da 0,3 a 0,8 mm. (Yamamoto, 2012).

Le indicazioni alle varie tecniche di Microchirurgia Linfatica si basano sulla presenza di un valido gradiente pressorio linfatico-venoso nell'arto interessato. Nei casi in cui alla patologia linfostatica si associ un'insufficienza venosa (situazione di preva-

lente riscontro agli arti inferiori: varici, ipertensione venosa, incontinenza valvolare), le metodiche derivate sono controindicate, mentre devono essere impiegate le tecniche microchirurgiche ricostruttive.

Nel caso in cui l'edema non risponda ai trattamenti fisici (prevalenza della componente neolipogenetica presente soprattutto in alcune forme secondarie), con segno della Fovea assente, può essere eseguita con successo la Liposuzione.

Raccomandazione 13

Le tecniche chirurgiche tradizionali di tipo demolitivo-resettivo sono riservate ai casi in cui sia necessario asportare tessuto cutaneo e sottocutaneo sovrabbondante dopo aver ottenuto la marcata riduzione del linfedema mediante le metodiche fisiche combinate e/o microchirurgiche.

GRADO CIII

Raccomandazione 14

L'efficacia a lungo termine delle varie tecniche microchirurgiche proposte risulta dipendere essenzialmente dal rigore della tecnica microchirurgica adottata (indispensabile è l'impiego del microscopio operatore) e dallo stadio della patologia.

GRADO CIII.

Raccomandazione 15

Nelle forme con prevalenza di Lipedema secondario a linfedema è consigliabile l'impiego della Liposuzione. Grado CIII.

Prevenzione

Le possibilità di prevenzione del linfedema secondario al trattamento di tumori maligni mediante chirurgia e/o radioterapia vengono offerte oggi, soprattutto, dalla linfoscintigrafia, che consente di studiare, preliminarmente all'intervento per la patologia tumorale, oppure subito dopo, l'assetto anatomico-funzionale del circolo linfatico dell'arto superiore omolaterale. Sarebbe così possibile individuare categorie di pazienti a rischio (basso, medio ed elevato) per la comparsa del linfedema secondario. A questi pazienti potrebbero opportunamente, così, essere applicati in prima istanza, e non tardivamente, i provvedimenti terapeutici da caso a caso ritenuti

più idonei, a seconda dell'entità del danno individuato a carico del circolo linfatico. L'esame deve essere eseguito mediante iniezione di radiotracciante nelle pliche interdigitali alla radice degli arti, a livello sottocutaneo (non intradermico), onde evitare 'fughe' di tracciante e conseguentemente 'falsi positivi' dell'esame stesso.

Il protocollo di prevenzione del linfedema secondario al trattamento del carcinoma mammario realizzato dalla Società Italiana di Linfangiologia comprende criteri clinici e linfoscintigrafici sulla base dei quali sono state stabilite procedure preventive da attuare pre-, per- e post-operatoriamente, compresa la possibilità di eseguire le anastomosi microchirurgiche linfatico-venose direttamente durante la fase di dissezione linfonodale ascellare. Inoltre l'esame linfoscintigrafico eseguito in consanguigni di pazienti con linfedema primario o, in pazienti sottoposti a trattamento radicale oncologico di linfadenectomia alla radice dell'arto o a radioterapia complementare, che non presentino entrambi edemi negli arti interessati, può evidenziare difficoltà di progressione del radiotracciante (presenza di stop linfonodali lungo l'arto normalmente non visualizzabili) che testimoniano la tendenza allo sviluppo della patologia (stadi preclinici).

Raccomandazione 16

Esistono oggi concrete possibilità di prevenzione del linfedema primario e secondario mediante lo studio genetico e linfoscintigrafico nei casi a rischio anamnestico.

GRADO CIII.

Sostegno psico-sociale

Il sostegno psicosociale accompagnato da un programma di valutazione e miglioramento della qualità di vita dei malati affetti da linfedema, rappresenta una componente integrante fondamentale di qualsiasi tipo di trattamento della malattia.

COMPLICANZE LINFATICHE

INTRODUZIONE

Durante gli interventi chirurgici, oncologico o vascolari ricostruttivi può essere inevitabile la lesione del sistema linfatico. I vasi linfatici, di solito, decor-

rono paralleli alle corrispondenti arterie e vene e le principali stazioni linfonodali sono in stretta vicinanza dei vasi principali. Comunque, i linfatici legati o sezionati hanno una notevole capacità di rigenerarsi e riprendere il normale trasporto della linfa. La lesione linfatica spesso guarisce spontaneamente e provoca scarsa o nulla morbilità. Al contrario, a volte, l'interruzione dei vasi linfatici durante la dissezione chirurgica può provocare una fistola linfatica (linforragia) o un linfocele.

LINFORRAGIA

Data la ricca rete di vasi linfatici presente a livello del triangolo di Scarpa, la fistola linfatica si verifica più spesso a livello inguinale. In particolare, per quanto riguarda gli interventi di rivascolarizzazione coinvolgenti i vasi femorali si stima che tale complicanza possa insorgere in una percentuale di pazienti variabile dallo 0,8% al 6,4 % (Caliendo, 2001), (Roberts, 1993).

Importanti fattori favorevoli la linforragia sono la mancata legatura o cauterizzazione di linfatici sezionati ed il mancato avvicinamento degli strati tissutali al momento della chiusura della ferita. La linforragia si verifica più spesso in pazienti diabetici da molto tempo le cui ferite hanno scarso tendenza alla guarigione. Altre possibili cause sono la mobilitazione eccessivamente precoce dell'arto, l'infezione della gamba operata o del piede, il reintervento ed il posizionamento di una protesi sintetica a livello inguinale (Kalman, 1991).

DIAGNOSI

La fuoriuscita persistente di liquido giallo chiaro da un'incisione inguinale stabilisce la diagnosi. Se la fistola si sviluppa entro alcuni giorni o settimane dall'intervento, è raro che sia necessaria una linfoscintigrafia per confermare che il liquido è di origine linfatica. Se la linforragia si verifica alcuni mesi od anni dopo la ricostruzione vascolare, la linfoscintigrafia può essere utile. Tuttavia in questi pazienti si devono eseguire la tomografia computerizzata e la scintigrafia con leucociti marcati per escludere l'infezione di una sottostante protesi vascolare. La tomografia computerizzata è preziosa anche per diagnosticare le lesioni linfatiche retroperitoneali concomitanti, perché assieme alla fistola linfatica a livello inguinale, può essere

presente un linfocele retroperitoneale od un'ascite chilosa.

TRATTAMENTO

Una diagnosi ed un trattamento precoci della linforragia sono importanti per evitare lunghi periodi di ospedalizzazione e ritardo di cicatrizzazione della ferita. Diversi studi hanno inoltre riportato un rischio, ridotto ma certo, di infezione della ferita da persistente linforragia (Kalman, 1991), (Kwaan, 1979). Nei primi giorni in questi pazienti è indicato un trattamento conservativo. Questo comprende la medicazione locale della ferita, la somministrazione di antibiotici per via sistemica, il bendaggio compressivo ed il riposo a letto con sollevamento dell'arto per ridurre il flusso linfatico. Qualora la fistola continua ad essere ad alto volume malgrado alcuni giorni di terapia conservativa, occorre eseguire la chiusura chirurgica. Previa iniezione di isosulfan blu nel primo e terzo spazio interdigitale del piede, si apre l'incisione inguinale e, attraverso la fuoriuscita di gocce di liquido blu, si individua facilmente la sede del danno linfatico. Si sutura la zona a soprappiglio e la ferita in più strati dopo aver applicato un drenaggio in aspirazione. Nei casi non risulti possibile suturare a soprappiglio il linfatico danneggiato può essere utile iniettare "colla biologica" spugne di collagene imbevute di emostatici (Bachleda, 2012).

Un'alternativa alla chirurgia è rappresentata dall'utilizzo di sistemi di trattamento a pressione negativa (V.A.C. Therapy): grazie alla loro capacità di stimolare la formazione di tessuto di granulazione attorno ai vasi linfatici danneggiati, essi si sono rivelati efficaci nel trattamento di fistole linfatiche non responsive al trattamento conservativo (Abai, 2007), (Lemaire, 2008).

LINFOCELE

Un linfocele è una raccolta localizzata di linfa. Subito dopo il danno della rete linfatica la linfa si raccoglie tra i piani tissutali. A meno che non si riassorba spontaneamente o venga drenata attraverso una fistola cutanea, si può sviluppare una pseudocapsula. Contrariamente al seroma, un linfocele ha, di solito, una connessione ben definita con uno o più vasi linfatici. Per questa ragione l'ecografia e la linfoscintigrafia possono facilmente evidenziare un linfocele.

Come accade per la fistola linfatica, le sedi più frequenti del linfocele successivo ad una ricostruzione vascolare o dopo intervento oncologico sono: l'inguine, l'ascella e il retroperitoneo. Molti linfoceli si sviluppano precocemente nel post-operatorio, ma possono rendersi evidenti anche più tardi, nel follow-up. Linfoceli di ampie dimensioni possono provocare fastidio, dolore ed edema della gamba o del braccio. I linfoceli retroperitoneali sintomatici sono rari. I sintomi più comuni sono la distensione addominale, nausea e dolore addominale, mentre il reperto più frequente è quello di una massa addominale o localizzata al fianco. Sebbene i segni ed i sintomi possano svilupparsi precocemente, in quasi la metà dei casi il linfocele viene individuato uno o alcuni giorni dopo l'intervento. Nei pazienti con segni e sintomi di linfocele retroperitoneale si deve eseguire una tomografia computerizzata. Frequente risulta una comunicazione tra linfocele inguinale e linfocele retroperitoneale. Se si sospetta la presenza di un'infezione si deve eseguire anche una scintigrafia con leucociti marcati, a meno che la tomografia computerizzata non abbia già confermato la presenza d'infezione protesica. Si deve fare una diagnosi differenziale con l'ematoma, il seroma e l'infezione della ferita. La presenza di una cisti morbida, a contenuto liquido ed il drenaggio intermittente di linfa chiara attraverso una fistola conferma la diagnosi di linfocele. L'esame ultrasonografico è utile per distinguere un ematoma denso e solido da un linfocele cistico. Se il linfocele si sviluppa alcune settimane od alcuni mesi dopo l'intervento è bene eseguire una tomografia computerizzata. Questa è utile per escludere l'infezione protesica o per identificare i rapporti e la sua reale estensione. (Tauber, 2012).

TRATTAMENTO

Linfoceli di piccole dimensioni possono essere controllati perché possono riassorbirsi spontaneamente. Qualora questo non avvenisse, i linfoceli sintomatici possono essere trattati mediante scleroterapia. L'agente sclerosante utilizzato è la Doxyciclina associata alla lidocaina all'1%; ugualmente efficace si rivela essere il Polidocanolo al 2% (2-4 cc. Per inoculazione). Previo drenaggio della linfa, si procede all'iniezione dell'agente sclerosante all'interno della neoformazione. Dopo circa un'ora la Doxyciclina viene aspirata dalla cavità ed il drenaggio rimosso (Caliendo, 2001). Nei pazienti con linfoceli

sintomatici che tendono ad aumentare di dimensioni, o in quei pazienti con linfoceli in stretta vicinanza di una protesi sintetica, è consigliabile un intervento precoce per ridurre il rischio d'infezione protesica. Per identificare i vasi linfatici che alimentano il linfocele è utile iniettare nel piede isosulfan blu. Il linfocele viene escisso ed il peduncolo linfatico viene legato o suturato a sopraggitto. La ferita viene chiusa in più strati dopo aver applicato un drenaggio in aspirazione.

Recentemente, come alternativa al trattamento chirurgico, l'utilizzo di V.A.C. Therapy si è rivelato efficace nel trattamento di linfoceli inguinali ricorrenti (Hamed, 2008).

In pazienti con un piccolo linfocele retroperitoneale asintomatico è giustificato un controllo con esami ultrasonografici ripetuti o con una tomografia computerizzata. Se il linfocele aumenta di dimensioni o provoca compressione delle strutture adiacenti, si esegue un'aspirazione con ago TC-guidata o eco-guidata. Qualora l'aspirazione ripetuta non abbia successo si deve prendere in considerazione la revisione chirurgica. Dopo iniezione di isosulfan blu a livello del piede omolaterale, usando la tecnica descritta in precedenza, si esegue un'esplorazione addominale. Individuato il linfocele e la sede del danno linfatico si sutura a sopraggitto o si procede alla legatura.

LINFANGITI

Il sistema linfatico è sempre coinvolto quando si determina un processo flogistico di qualsiasi natura. Esso può essere sede di flogosi e di propagazione della stessa ed è specificatamente a questi casi che ci si riferisce quando si parla di linfangiti. Più precisamente la risposta del sistema linfatico deve rappresentare il momento prevalente della sintomatologia e della propagazione del processo morboso. Esistono forme primitive e secondarie in relazione all'eziopatogenesi. Clinicamente vengono descritte due forme: linfangiti acute e linfangiti croniche. I germi responsabili sono vari e spesso in associazione: stafilococchi, streptococchi, pneumococchi, colibacilli etc.

Le condizioni favorevoli all'infezione sono costituite da particolari situazioni cutanee e sottocutanee quali ferite, foruncoli, celluliti, dermatiti in genere, tricofizie, oltre a condizioni generali particolari quali cachessia, deficit immunitari e situazioni anatomico-funzionali linfatiche particolari.

LINFANGITI ACUTE

Le linfangiti acute si distinguono in tre forme: reticolari, tronculari e profonde.

— *Linfangiti reticolari*: nella forma reticolare prevale un arrossamento cutaneo diffuso, accompagnato da edema, dolorabilità alla compressione e comparsa di un reticolo non confluyente costituito da vasi linfatici interessati. Il grado dell'edema risente della conformazione anatomica dell'area interessata dal processo flogistico.

Sotto l'aspetto anatomico-patologico il lume dei capillari linfatici presenta numerosi leucociti ed il suo diametro ridotto a causa dell'edema parietale. La reazione flogistica perivasale è scarsa.

L'insorgenza delle linfangiti reticolari è molto rapida sia come comparsa delle manifestazioni cutanee, accompagnate da stato febbrile ed ipertermia locale, sia come reattività linfonodale regionale. L'iter del processo flogistico generalmente si compie e quindi si attenua nell'arco di due settimane. La diagnosi differenziale in modo particolare va fatta con le forme erisipelatoidi in cui si ha una reazione cutanea più estesa e nettamente demarcata senza una costante reazione linfonodale.

— *Linfangiti tronculari*: le linfangiti tronculari sono caratterizzate dalla comparsa di strie dermiche di colore rosso, dolenti, rilevate con decorso rettilineo corrispondente a quello dei collettori linfatici. Anche in queste forme si osserva una reazione linfonodale satellite precoce e stato febbrile che può assumere carattere intermittente. L'infiltrato flogistico perivasale è importante e favorisce il progredire della patologia. Complicanze suppurative possono manifestarsi sia localmente, sia lungo il decorso dei collettori linfatici, sia a distanza come ascessi metastatici. Altre complicanze sono rappresentate da flebiti, borsiti e linfedemi.

— *Linfangiti profonde*: le linfangiti profonde sono più rare delle precedenti, soprattutto come forme primitive senza contemporaneo e concomitante interessamento venoso. Si manifestano con dolore sia spontaneo sia evocato dalla palpazione lungo il decorso dei fasci vascolari dell'arto interessato, accompagnato da reazioni febbrili di tipo settico. Anche in queste forme si possono avere complicanze suppurative locali e a distanza.

La diagnosi differenziale delle linfangiti tronculari e delle linfangiti profonde va fatta con le forme

tromboflebitiche. Nelle linfangiti è consigliabile il riposo con arto in scarico senza immobilizzazione.

Raccomandazione 12

Nelle complicanze infettive recidivanti è opportuno usare penicillina ritardo ad una dose di 1.200.000 U.I. ogni 21 giorni per 12 mesi. Grado IIIa

LINFANGITI CRONICHE

Le manifestazioni flogistiche croniche a carico del sistema linfatico possono essere sostenute da agenti specifici come ad esempio il bacillo di Koch o forme parassitarie quale la filaria. Vanno inoltre considerate gli stessi germi, in forma attenuata, alla base delle linfangiti acute.

Le linfangiti croniche sotto l'aspetto anatomo-patologico sono caratterizzate da un progressivo ispessimento parietale fino a completa occlusione del lume ed a un'intensa proliferazione del connettivo con tendenza all'organizzazione fibrosa.

La sintomatologia preponderante riguarda in genere l'agente causale mentre il fenomeno linfangitico riveste un ruolo secondario. Va inoltre considerata la tendenza all'alternarsi di fasi quasi silenti ad episodi acuti, e l'evoluzione clinica obiettiva in quadri molto eterogenei secondo il grado di proliferazione connettivale più o meno abbondante, e della compromissione del sistema linfatico.

Per la diagnosi differenziale non si devono considerare tanto altre patologie affini quanto distinguere le varie forme sostenute da diversi agenti, come ad esempio la forma luetica da quella tubercolare e da filaria.

La terapia deve essere indirizzata alla rimozione dell'agente causale, prolungata nel tempo onde evitare recidive per le manifestazioni secondarie cronizzate, avvalendosi delle varie terapie fisiche riabilitative, di contenzione elastica e farmacologiche.

La terapia chirurgica si limita alle complicanze, alle manifestazioni secondarie costituite dai linfoflebedemi, e si avvale delle stesse tecniche utilizzate per i linfedemi.

ERISIPELA

L'erisipela è un'infezione del tessuto cutaneo causata da batteri che penetrano attraverso soluzioni di continuo della cute che frequentemente progredisce, soprattutto nei pazienti di mezza età e anziani, in

una forma più grave con interessamento del tessuto sottocutaneo chiamata cellulite. La distinzione fra le due patologie è spesso sottile.

L'erisipela si manifesta clinicamente con la comparsa di febbre alta e improvvisa, ricorrente e segni di flogosi locale (rubor, calor e dolor); lo Streptococco pyogenes (gruppo A) è l'agente eziologico più spesso riscontrato, sebbene anche Streptococchi di gruppo G e C (*S. dysgalactiae* subsp. *Equisimilis*), gruppo B e raramente gli Staphylococchi sono chiamati in causa (uptodate).

L'infezione si presenta soprattutto agli arti inferiori; il volto e gli arti superiori possono essere più raramente interessati. Può colpire ogni età ma con più frequenza si riscontra negli anziani per la presenza di linfedema e fragilità della cute, costituiscono inoltre fattori di rischio il diabete mellito e l'obesità. Circa il 20-30 % dei pazienti presentano erisipela/cellulite ricorrenti nei primi 3 anni dal primo episodio e la positività delle emocolture è per Streptococco betaemolitico in <5% dei casi (Tuula Siliander, 2008).

Una volta penetrati attraverso la cute, gli streptococchi si diffondono per via linfatica; entro poche ore, nella sede colpita, compare una chiazza eritematosa a superficie liscia e margini rilevati e netti che si estende rapidamente; nelle regioni in cui il sottocute è abbondante si crea un importante edema, mentre se i piani ossei sono adesi alla cute, vi è necrosi dell'epidermide e la comparsa di bolle.

La disseminazione ematogena è rara, meno infrequente è la diffusione nel sottocute (cellulite)

La diagnosi di erisipela è fondamentalmente clinica, per quanto riguarda gli esami di laboratorio questi evidenziano una elevazione della VES, della PCR e una leucocitosi neutrofila.

Esami radiologici non sono necessari per la diagnosi di erisipela, solo se la patologia evolve in cellulite e si sospetta una osteomielite sottostante è necessario eseguire una lastra dell'arto interessato; inoltre quando non si riesce a differenziare una cellulite da una fascite necrotizzante è dirimente l'esecuzione di una RMN.

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale, tre solo le principali patologie da escludere: quando l'erisipela interessa il volto dovrà essere escluso l'herpes zoster (caratterizzato da vescicole confluenti e a distribuzione delimitata), dalle stafilococchie maligne (non presentano chiazza a margini netti) e dalle tromboflebiti agli arti inferiori (utile esecuzione doppler venoso).

In uno studio condotto da Morton N *et al.*, in cui si sono acquisiti degli aspirati cutanei in pazienti affetti da cellulite, solo il 29 % era risultato positivo e di questi, il 79% erano batteri gram positivi (St. aureus, streptococchi di gruppo A o B, streptococchi viridanti e E. faecalis) i restanti germi erano bacilli gram negativi (enterobatteriaceae, H. influenzae, Pasteurella multocida, P. aeruginosa e acinetobacter). Da questo e da altri lavori si può dedurre che la terapia per l'erisipela e per la complicanza che più frequentemente intercorre, si deve rivolgere a cocci gram positivi (Morton N, 2004).

Nei casi meno impegnati, in pazienti non diabetici, si può prescrivere una terapia antibiotica per os con amoxicillina/clavulato 1 gr ogni 6-8 h per 7-10 gg, nei pazienti allergici ai beta lattamici si usano i fluorchinolonici come levofloxacina 500 mg 1 cp ogni 12 h oppure la clindamicina 600 mg ogni 6-8 h, l'uso dei macrolidi in Italia è sconsigliato per la presenza di resistenze degli streptococchi di gruppo A a questa classe.

Le forme più gravi necessitano il ricovero ospedaliero per eseguire una terapia antibiotica per via endovenosa sempre con amoxicillina/clavulanato da 1 gr ogni 6-8 h fino a 2 gr ogni 8 h se il paziente è particolarmente compromesso e di peso corporeo elevato oppure ampicillina 2 gr ogni 6 h, nei pazienti allergici ai betalattamici utilizzare i fluorchinolonici e/o clindamicina ai dosaggi prima detti per via endovenosa.

Se il sospetto clinico è di MSSA il farmaco di prima scelta è l'oxacillina 2 gr ogni 4 h o in infusione continua.

Negli ultimi anni si è evidenziata l'emergenza di ceppi di Staphylococcus aureus meticillino resistente causanti infezione della cute e tessuti molli, non solo di origine ospedaliera (HA-MRSA) ma anche comunitaria (CA-MRSA) questo a causa della comparsa della nuova classe di infezioni associate a cure mediche (Health-care associated infections).

Per tale motivo è importante valutare nel paziente che arriva dal domicilio, se ha dei fattori di rischio per essere incluso nei pazienti con sospetto di infezioni associate a cure mediche e quindi a rischio per MRSA (ricovero in ambiente ospedaliero per almeno 2 gg negli ultimi 3 mesi, contatto con ospedale per esecuzione di medicazione, degenza in RSA o case di cura).

La terapia empirica per CA-MRSA include : clindamicina, trimetoprim-sulfametossazolo, doxicicli-

na, ciprofloxacina (comparsa di molte resistenze); la terapia empirica per HA-MRSA include : linezolid, teicoplanina, vancomicina, daptomicina e tygeciclina (Melissa NeVile-Swensen, 2011).

Una terapia empirica orale per streptococchi beta emolitici di gruppo A e MRSA include:

— clindamicina

— amoxicillina/clavulanato+ trimetoprim sulfametossazolo (180/360 mg ogni 12h)

— amoxicillina/clavulanato+ doxiciclina (100 mg ogni 12 h)

— amoxicillina/clavulanato+clindamicina

— linezolid (600 mg x 2)

nei casi si sospetti che il paziente sia interessato da HA-MRSA e necessiti di terapia endovenosa si utilizza la vancomicina 1 gr ogni 12 h o 500 mg ogni 6 h o in infusione continua (30 mg /kg/die) o la teicoplanina 6 mg /kg per 3 dosi a distanza di 8 ore poi 1 volta/die o la daptomicina a 4 mg /kg 1 volta /die o la tygeciclina 100 mg la prima dose poi 50 mg ogni 12 h.

E' meglio usare questi schemi terapeutici quando vi è erisipela al volto e non è certa l'eziologia streptococcica (Natalia Mendoza, 2010).

Per quanto riguarda la terapia dell'erisipela nel paziente diabetico , questa deve tenere conto che spesso è un'infezione polimicrobica con il riscontro di batteri gram negativi e clostridi pertanto è necessario attuare una terapia ad ampio spettro con i farmaci precedentemente detti in combinazione fino all'utilizzo del carbapenemico (meropenem 1 gr ogni 8 h, imipenem 500 mg ogni 6 h o 1 gr ogni 8 h, ertapenem 1 gr die) + farmaco anti MRSA.

Nei casi di erisipela recidivante si può utilizzare un'antibiotico profilassi con benzilpenicillina benzatina 600,000 UI im ogni 2 settimane.

La durata della terapia è di circa 10 gg ma naturalmente dovrà basarsi sulla evoluzione clinica dell'infezione (Benjamin A, 2012).

Bibliografia

1. Abai B *et al.* Lymphorrhea responds to negative pressure wound therapy. J Vasc Surg. Mar;45(3):610-3, 2007
2. Abu-Own A, Scurr JH, Coleridge Smith PD Effect of leg elevation on the skin microcirculation in chronic venous insufficiency. J Vasc Surg 1994; 20: 705-10.
3. ACP-ASIM, ABIM, EFIM Medical professionalism in the new millennium: a physicians' charter. Lancet 2002; 359: 520-2.
4. Agus GB Chirurgia delle varici. Un osservatorio italiano. EDRA ED, Milano, 2006.

5. Agus GB Legs and esthetic phlebology. *Acta Phlebol* 2012; 13: 81-2.
6. Agus GB Prevenzione dell'insufficienza venosa. In Mancini S ed, *Trattato di Flebologia e Linfologia*. UTET ED, Torino 2001; 1: 313-24.
7. Agus GB, Arpaia G, Domanin M. Patologia venosa. In SICVE "Chirurgia Vascolare" II Edizione, a cura di Carlo Setacci, Minerva Medica, Torino, 2012: 449-492.
8. Agus GB, Bavera PM, Agus MA Preliminary evaluation of the dynamic foot-exercisers, and review. *Acta Phlebol* 2006; 7: 75-8.
9. Agus GB, Bavera PM. EVLA per le varici. Outcomes terapeutici - Outcomes estetici. *Med Estetica* 2011; 35: 185-6.
10. Agus GB, Belcaro G, Gensini GF, Marra A, Norelli GA Trombosi, Malpractice e Medicina Legale. Minerva Medica, Torino, 1999.
11. Agus GB, Jawien A, Carelli F. Nautilus survey on chronic venous diseases. *PanMinerva Med* 2010; 52, (Suppl. 1 to No.2): 5-9.
12. Agus GB, Mancini S, Magi G for the IEWG. The first 1000 cases of Italian Endovenous-laser Working Group (IEWG). Rationale, and long-term outcomes for the 1999-2003 period. *Int Angiol* 2006; 25: 209-15.
13. Agus GB. Role of oral and topical phlebotropic drugs association in CVD. *Acta Phlebologica* 2008; 9:33-7.
14. Akesson H, Brudin L, Cwikel W, Ohlin P, Plate G. Does the correction of insufficient superficial and perforating veins improve venous function in patient with deep venous insufficiency? *Phlebology* 1990;5:113-23
15. Akesson H, Risberg B, Bjorgell O. External support valvuloplasty in the treatment of chronic deep vein incompetence of the legs. *Int Angiol* 1999;18:233-8.
16. Aiden PB, Lips EM, Zimmerman KP, Garberich RF, Rizvi AZ, Tretinyak AS, Alexander JQ, Dorr KM, Hutchinson M, Isakson SL. Chronic venous ulcer: minimally invasive treatment of superficial axial and perforator vein reflux speeds healing and reduces recurrence. *Ann Vasc Surg*. 2013;27:75-83.
17. Ali A, Creasy RH, Edge JA Physiological effects of wearing graduated compression stockings during running. *Eur J Appl Physiol* 2010; 109:1017-25.
18. Ali A, Creasy RH, Edge JA The effects of graduated compression stockings on running performance. *J Strength Cond Res* 2011; 25:1385-92.
19. Ali SM, Callam MJ. Results and significance of colour duplex assessment on the deep venous system in recurrent Varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;34:97-101.
20. Allaert F.A.: Meta-analysis of impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *International Angiology Vol 321*, August 2012, n° 4
21. Allaert FA, Gobien JP. Etude observationnelle de la sclerotherapie et d'un veinotonique de grade A dans la maladie veineuse chronique des membres inferieures. *Journal des Maladies Vasculaires* 2010. 35 (2):115.
22. Allaf N, Welch M. Recurrent varicose veins: inadequate surgery remains a problem. *Phlebology* 2005;20:138-40.
23. Allegra C, Antignani PL, Bergan JJ, Carpentier PH, Coleridge-Smith P, Cornu-Thenard A *et al*. The "C" of CEAP: suggested definitions and refinements: an international union of phlebology conference of experts. *J Vasc Surg* 2003; 37: 129-31.
24. Allegra C, Antignani PL. Assessing mesoglycan treatment efficacy in 1483 outpatients with chronic venous insufficiency. *Minerva Cardioangiologica Vol 59 Suppl 1 N° 2*, 2011.
25. Allegra, C. Fisiopatologia del microcircolo nell'IVC. In *Medicina estetica: obesita', insufficienza venosa cronica, malattia varicosa, linfedema*. Bartoletti CA ed, Salus Internaz Ed, Roma 2000: 211-7.
26. Amann-Vesti BR, Franzeck UK, Bollinger A: Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology*. 2001;34(4):170-5.
27. Amelio FS: *Botanicals: a phytocosmetic desk reference*. Boca Raton (FL):CRC Press,1999.
28. Amsler F, Willenberg T, Blättler W. In search of optimal compression therapy for venous leg ulcers: a meta-analysis of studies comparing diverse bandages with specifically designed stockings. *J Vasc Surg*, 2009. 50(3):668-74
29. Anchala PR, Wickman C, Chen R, Faundeen T, Pearce W *et al.*. Endovenous laser ablation as a treatment for postsurgical recurrent saphenous insufficiency. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:983-8.
30. Andersen H Reliability of isokinetic measurements of ankle dorsal and plantar flexors in normal subjects and in patients with peripheral neuropathy. *Arch Physical Med Rehabil* 1996; 77: 265-8.
31. Andreozzi GM, Cordova RM, Scomparin A, Martini R, D'Eri A, Andreozzi F; Quality of Life Working Group on Vascular Medicine of SIAPAV. Quality of life in chronic venous insufficiency. An Italian pilot study of the Triveneto Region. *Int Angiol* 2005; 24: 272-7.
32. Andreozzi GM. Sulodexide in the Treatment of Chronic Venous Disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 1;12(2):73-81.
33. Angehrn F, Kuhn C, Voss A. Can cellulite be treated with low-energy extracorporeal shock wave therapy? *Clin Interv Aging*. 2007 ; 2(4): 623-630.
34. Apollonio A, Capotorti E Frazione flavonoica micronizzata puricata: una review. *Min Cardioangioli* 2012; 60 (Suppl 1 al n. 3): 1-19.
35. Apollonio A., Antignani P., Di Salvo M., Failla G., Guarnera G., Mosti G., Ricci E. "Indagine osservazionale sulle ulcere vascolari in Italia: Studio SUV". *Acta Vulnologica* 2011, volume 9 , n° 4 pp 183 - 187
36. Aremu MA, Mahendran B, Butcher W *et al.*. Prospective randomized controlled trial: Conventional *versus* powered phlebectomy. *J Vasc Surg* 2004; 39: 88-94.
37. Arnoldi A, Firenzuoli F, Murgia V, Paonessa A, Scapagnini G, Vintani P Libro bianco sull'integrazione alimentare, AIIPA e Federfarmacia Milano, Febbraio 2013: 1-20.
38. Ascitto G, Ascitto KC, Mumme A, Geier B. Pelvic Venous Incompetence: Reflux Patterns and Treatment Results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38:381-386.
39. Ascitto G, Mumme A, Marpe B, Köster, Ascitto KC, Geier B. MR Venography in the detection of Pelvic Venous Congestion. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36:491-496.
40. Atiyeh BS, Ibrahim AE, Dibo SA. Cosmetic mesotherapy: between scientific evidence, science fiction, and lucrative business. *Aesthetic Plast Surg*. 2008 ;32(6):842-9.
41. Avramovic A., Avramovic M. Iatrogenie en sclérothérapie. *Phlébologie* 1989; 42: 818-19.
42. AWMA. Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for Prevention and Management of Venous Leg Ulcers. Cambridge Publishing. October 2011 NLA cataloguing data ISBN Print: 978-0-9807842-6-8 - ISBN Online: 978-0-9807842-7-5
43. Aziz Z, Cullum N, Flemming k. Elettromagnetic therapy for treating venous leg ulcers. *Cochrane on line*: Mar 16, 2011
44. Bacci PA, Mancini S. *Flebectomia ambulatoriale estetica*, 2009. Ed Laris, Colle Val d'Elsa, Siena
45. Bacci PA. *Celluliti 2012: diagnosi e terapia della F.E.F.* Ed Officina editoriale oltrarno-Firenze,2012.
46. Bacci PA. *Le celluliti*. Alberti Ed, Arezzo 2000.
47. Bachleda P, Utikal P, Kalinova L, Herman J. : TachoSil® in the treatment of postoperative groin lymphatic fistula. *Ann Acad Med Singapore*. 2012 Nov;41(11):534-5
48. Barros FS, Peres JMG, Zandonade E, Salles-Cunha SX, Monedero JL, Hilel ABS, Barbosa de Menezes AB, Barros DS. Evaluation of plevic varicose veins using color Doppler ultrasound: comparison of results obtained with ultrasound of the lower limbs, transvaginal ultrasound, and phlebography. *J Vasc Bras* 2010 9(2):15-23.
49. Bartoletti CA, Maggiori S, Tomaselli F. La cosiddetta "cellulite". In Bartoletti CA ed, *Quaderni di Medicina Estetica*, Archimedica Editori, Torino,1999; 1: 25.
50. Becker C., Arrive L., Piquilloud G.: Sgital treatment of congenital lymphoedema. *Clin Plast Surg* 39(4): 385-98 (2012)
51. Becker C., Assouad J, Hidden G.: Postmastectomy lymphoedema: Longterm results following microsurgical lymphnode transplantation. *Ann Surg* 243(3): 313-5 (2006)

52. Belcaro G, Agus GB, Errichi BM, Cesarone MR, Ricci A *et al.* Gore external valve support for superficial saphenous vein incompetence: a 10-year, follow-up registry. *Panminerva Medica* 2011;53 (3 Suppl 1):35-41.
53. Belcaro G, Cesarone MR, Ledda A, Cacchio M, Ruffini I *et al.* O-(-Hydroxyethyl)-Rutosides systemic and local treatment in chronic venous disease and microangiopathy: An independent prospective comparative study. *Angiology* 2008; 59, Suppl.1: 7-13.
54. Belenky I, Margulis A, Elman M, Bar-Yosef U, Paun SD Exploring channeling optimized radiofrequency energy: a review of radiofrequency history and applications in esthetic fields. *Adv Ther.* 2012 Mar;29(3):249-66.
55. Benedetti-Valentini F ed. per SIDV-GIUV Diagnostica vascolare ultrasonografica e altre metodiche non invasive. SEU, Roma, 2007.
56. Benjamin A, Lipsky *et al.*, 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(12):132-173
57. Bergan JJ, Murray J, Greason K. Subfascial endoscopic perforator vein surgery: a preliminary report *Ann Vasc Surg.* 1996;10:211-9.
58. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schönbein G. Pathogenesis of primary chronic venous disease: insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg* 2008;47:183-92.
59. Bergan JJ, Schmid-Schönbein G, Coleridge Smith P, Nicolaides A, Boisseau M, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355:488-98.
60. Berlien HP: Laser therapy of vascular malformations. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M: Hemangiomas and vascular malformations. Springer, Milano, 2009, p. 181 – 193
61. Berlinguer G *Etica della salute.* Il Saggiatore Ed, Milano, 1994.
62. Bernardini E, Piccioli R, De Rango P, Bisacci C, Pagliuca V, Bisacci R. Echo-sclerosis hemodynamic conservative: a new technique for varicose vein treatment. *Ann Vasc Surg.* 2007; 21:535-43.
63. Bernier EC, Escher E. Treatment of postsclerotherapy hyperpigmentation with trichloroacetic acid, a mild and effective procedure. *Proceedings 2nd annual Int Congress North American Soc Phlebology, New Orleans, 1989.*
64. Bevis PM, Earnshaw JJ : Venous ulcer review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011; 4:7-14
65. Bhatti TS, Whitman B, Harradine K, Cooke SG, Heather BP, Earnshaw JJ. Causes of re-recurrence after polytetrafluoroethylene patch saphenoplasty for recurrent varicose veins. *Br J Surg* 2000;87:1356-60.
66. Bianchi C, Ballard JL, Abou-Zamzam AM, Teruya TH. Subfascial endoscopic perforator vein surgery combined with saphenous vein ablation: results and critical analysis. *J Vasc Surg.* 2003;38:67-71.
67. Biegeleisen K. Primary lower extremity telangiectasias. Relationship of size to colour. *Angiology* 1987;760-8.
68. BIF Editoriale Conflitto di interessi in medicina. *BIF (Min. Sal.)* 2001; N.4-5: 145-9.
69. Binetti P Il consenso informato. *Relazione di cura tra umanizzazione della medicina e nuove tecnologie.* Ma.Gi. Ed Scie, Roma, 2010.
70. Biswas S, Clark A, Dhields DA Randomised clinical trial of the duration of compression therapy after varicose vein surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 631-7.
71. Blaise S, Bosson JL, Diamand JM. Ultrasound-guided sclerotherapy of the great saphenous vein with 1 % vs. 3 % Polidocanol foam: a multicentre double-blind randomised trial with 3-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39: 779-86.
72. Blaise S, Charavin-Cocuzza M, Riom H *et al.*. Treatment of low-flow vascular malformations by ultrasound-guided sclerotherapy with polidocanol foam: 24 cases and literature review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* (2011) 41(3): 412-7. Epub 2010
73. Blanchemaison P *La gymnastique vasculaire active, principes et technique.* *Angeologie* 2003; 55:46-51.
74. Blättler W, Lüscher D, Brizzio E, Willenberg T, Baumgartner I, Amsler F. Healing of chronic venous leg ulcers could be affected by an interaction of the hemochromatosis gene polymorphism HFE H63D with the strength of compression treatment--a re-analysis of patients from previous studies. - *Wound Repair Regen.* 2012 ;20(1):123-4.
75. Blecken SR, Villavicencio JL, Kao TC. Comparison of elastic versus nonelastic compression in bilateral venous ulcers: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2005;42:1150-5
76. Blomgren L, Johansson G, Bergquist D. Randomized clinical trial of routine preoperative duplex imaging before varicose vein surgery *Br J Surg* 2005; 92: 688-94.
77. Blomgren L, Johansson G, Dahlberg-Akerman A, Thermanius P, Bergqvist D. Changes in superficial and perforating vein reflux after varicose vein surgery. *J Vasc Surg.* 2005;42:315-20.
78. Blomgren L, Johansson G., Dahlberg-Akerman A., Norén A., Brundin C., Nordström E. and Bergqvist D. Recurrent varicose veins : Incidence, risk factors and groin anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27:269-74.
79. Bocci V, Di Paolo N. Oxygen-ozone therapy in medicine: an update. *Blood Purif.* 2009;28(4):373-6.
80. Boisseau MR. Leukocyte involvement in the signs and symptoms of chronic venous disease. Perspectives for therapy. *Clin Hemorrhheol Microcirc* 2007;37:277-90.
81. Bozzato S, Galli L, Ageno W. Thromboprophylaxis in surgical and medical patients. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012 Apr;33(2):163-75.
82. Bradbury AW, Bate G, Pang K, Darvall KA, Adam DJ. Ultrasound-guided foam sclerotherapy is a safe and clinically effective treatment for superficial venous reflux. *J Vasc Surg* 2010; 52: 939-45.
83. Brandi C, Campana M, Russo F, Brafà A, Nisi G, Grimaldi L, D'Aniello C. Carbon dioxide: maybe not the only one but an efficient and secure gas for treating local adiposities. *Aesthetic Plast Surg.* 2012 ;36(1):218-9
84. Brandi C, D'Aniello C, Grimaldi L, Bosi B, Dei I, Lattarulo P, Alessandrini C Carbon dioxide therapy in the treatment of localized adiposities: clinical study and histopathological correlations. *Aesthetic Plast Surg.* 2001;25(3):170-4
85. Brandi C, D'Aniello C, Grimaldi L, Caiazzo E, Stanghellini E. Carbon dioxide therapy: effects on skin irregularity and its use as a complement to liposuction. *Aesthetic Plast Surg.* 2004 Jul-Aug;28(4):222-5.
86. Brey FX, Guggenbichler S, Wollmann JC. 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy, 28 – 30 April 2006, Tegernsee, Germany. *Vasa* 2008; 37 Suppl 71: 1-32.
87. Briggs M, Nelson AE. Topical agents or dressing for pain in venous leg ulcers. *Cochrane on line:* apr 14 2010
88. Brizzio E, Castro M, Narbaitz M, Borda N, Carbia C, *et al.*. Ulcerated hemosiderinic dyschromia and iron deposits within lower limbs treated with a topical application of biological chelator. *Veins and Lymphatics* 2012; 1:e6;18-26.
89. Brizzio E, Amsler F, Lun B, Blättler W. Comparison of low-strength compression stockings with bandages for the treatment of recalcitrant venous ulcers. *J Vasc Surg.* 2010 Feb;51(2):410-6.
90. Brodersen JP. Catheter-assisted vein sclerotherapy: A new approach for sclerotherapy of the greater saphenous vein with a double-lumen balloon catheter. *Dermatol Surg* 2007; 33: 469-75.
91. Brouillard P, Vikkula M. Genetic causes of vascular malformations. *Hum Mol Genet.* (2007)16:140–149. Spec No. 2.
92. Brown A. Life-style advice and self-care strategies for venous leg ulcer patients: what is the evidence? *J Wound Care.* 2012 Jul;21(7):342-4, 346, 348-50. Review.
93. Brunner U, Fleishlin C. Entstauungsgymnastik. *Vasa* 1992; 21: 206-9.
94. Bullo, M., Garcia-Lorda, P., Peinado-Onsurbe, J. *et al.*. TNFalpha expression of subcutaneous adipose tissue in obese and morbid obese females: relationship to adipocyte LPL activity and leptin synthesis. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002;26, 652–658.

95. Burnand KG, Wadoodi A. The physiology and hemodynamics of chronic venous insufficiency of the lower limb. In: Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders. 3rd ed. London, UK: Hodder Arnold; 2009. p. 47-55.
96. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Eklof B, Allegra C, Partsch H *et al.* Nomenclature of the veins of the lower limbs: extensions, refinements, and clinical application. *J Vasc Surg*, 2005; 41: 719-24.
97. Caggiati A, Franceschini M, Heyn R, Rosi C. Skin erythrodiapedesis during chronic venous disorders. *J Vasc Surg*. 2011 Jun;53(6):1649-53.
98. Caggiati A, Franceschini M. Stroke following endovenous laser treatment of varicose veins. *J Vasc Surg* 2010; 51: 218-20.
99. Caggiati A, Rosi C, Casini A, Cirenza M, Petrozza V, Acconcia MC, Zamboni P. Skin iron deposition characterises lipodermatosclerosis and leg ulcer. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010 40(6):777-82.
100. Cahill AM, Louisa E, Nijs F: Pediatric Vascular Malformations: Pathophysiology, Diagnosis, and the Role of Interventional Radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2011) 34:691-704
101. Caliendo MV *et al.* Sclerotherapy with use of doxycycline after percutaneous drainage of postoperative lymphoceles. *J Vasc Interv Radiol* 12(1):73-7, 2001
102. Camilli D, Camilli S. The external stretching valvuloplasty: a new technique for venous valve repair. *J Vasc Endovasc Surg* 2012; 19: 37-40.
103. Camilli S, Guarnera G. External banding valvuloplasty of the superficial femoral vein in the treatment of primary deep valvular incompetence. *Int Angiol* 1994;13:218-22.
104. Campbell B, Callum K, Peacock NA Operating within the law. A practical guide for surgeons and lawyers. TFM Publishers, Wiltshire, UK, 2001.
105. Campisi C, Boccardo F. Terapia Funzionale Completa del Linfedema (CLyFT: Complete Lymphedema Functional Therapy): efficace strategia terapeutica in 3 fasi. *Linfologia* 2008;1:20-23
106. Campisi C., Bellini C., Campisi C., Accogli S., Bonioli E., Boccardo F. Microsurgery for lymphedema: Clinical research and long-term results. 2010 Wiley-Liss, Inc.
107. Campitiello F, Lauriello C *et al.* Percorsi diagnostico-terapeutici Ospedale-Territorio per la gestione delle ulcere cutanee. Stampato a cura dell'AIUC 2012: 1-79.
108. Capurro S. La phlébothérapie régénératrice tridimensionnelle ambulatoire (TRAP): concept innovant de traitement de la varicose. *Phlébologie* 2010; 63: 53-5.
109. Carandina S, Mari C, De Palma M, *et al.* Varicose vein stripping vs haemodynamic correction (CHIVA): a long term randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:230-237.
110. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, Ponçot-Makinen CO, Franco A Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg* 2004; 40: 650-9.
111. Caruso MK, Roberts AT, Bissoon L, Self KS, Guillot TS, Greenway FL. An evaluation of mesotherapy solutions for inducing lipolysis and treating cellulite. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:1321-4.
112. Cassazione sez. Penale IV, sentenza n.8254 del 02/03/2011; Cassazione sez. Penale IV, sentenza del 31/01/2013; Tribunale di Milano, IX sez., marzo 2013.
113. Cavezzi A, Izzo M. The sclerosant agents. In *The Vein Book* 2nd ed. J. Bergan, N. Bunke, USA, In Press.
114. Cavezzi A, Labropoulos N, Partsch H, Ricci S, *et al.* Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs. UIP Consensus Document. Part II. Anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31, 288-299
115. Cavezzi A, Parsi K. Complications of foam sclerotherapy. *Phlebology* 2012; 27 Suppl 1: 46-51.
116. Cavezzi A, Tessari L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter *versus* direct injection. *Phlebology* 2009; 24: 247-51.
117. Cellulitis and erysipelas, www.uptodate.com
118. Cesarone MR, Belcaro G, Pellegrini L, Ledda A, Vinciguerra G, Ricci A *et al.* Valutazione degli effetti dell'insufficienza venosa cronica sulla Qualità della Vita. *Angiology* 2006; 57: 131-8.
119. Ceulen RPM, Bullens-Goossens YIJM, Pi-Van De Venne SJA. Outcomes and side effects of duplex-guided sclerotherapy in the treatment of great saphenous veins with 1% *versus* 3% Polidocanol foam: Results of a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Dermatol Surg* 2007; 33: 276-81.
120. Chanvallon C, Guermemy B, Lesguillers MC Les contraintes physiologiques vasculaires périphériques générées par devers types d'activités sportives. *Plébologie* 1995; 48: 451-3.
121. Chen C-H, Chiu C-S, Yang C-H. Ultrasound-Guided Foam Sclerotherapy for Treating Incompetent Great Saphenous Veins - Results of 5 Years of Analysis and Morphologic Evolution Study. *Dermatol Surg* 2012; 38: 851-7.
122. CIF - SICVE 2009: Agus GB, Arpaia G, Bonadeo P, Camilli S, Di Mitri R, Gasbarro V, Zamboni P Linee guida flebolinfologiche SICVE-CIF, Revisione 2009: www.sicve.it
123. CIF 2000: Agus GB, Allegra C, Arpaia G, Botta G, Gasbarro V, Genovese G, Mancini S *et al.* Linee Guida Diagnostico Terapeutiche delle malattie delle vene e dei linfatici. Rapporto basato sulla evidenza a cura del Collegio Italiano di Flebologia. *Acta Phlebol* 2000; 1, Suppl. 1 to No. 1: I-IX, 1-69.
124. CIF 2001: Agus GB, Allegra C, Arpaia G, Botta G, Cataldi A, Gasbarro V, Mancini S, Mariani F, Sarcinella R Linee Guida sulla Terapia Compressiva. *Acta Phlebologica*, 2000; 1, Suppl. 1 to No.2 (English Edition in *Int Angiol* 2001; 20, Suppl. 2 to N. 2).
125. CIF 2003: Agus GB, Allegra C, Arpaia G, Botta G, Gasbarro V, Genovese G, Mancini S *et al.* Linee Guida Diagnostico Terapeutiche delle malattie delle vene e dei linfatici. Rapporto basato sulla evidenza a cura del Collegio Italiano di Flebologia. Revisione 2003. *Acta Phlebol* 2003; 4 (No.1-2): 1-86.
126. CIF 2005: Agus GB, Allegra C, Antignani PL, Arpaia G, Bianchini G, Bonadeo P, Botta G, Cataldi A, Gasbarro V, Genovese G, Georgiev M, Mancini S, Stillo F Guidelines for the Diagnosis and Therapy of Diseases of the Veins and Lymphatic Disorders. Evidence-based report by the Italian College of Phlebology. Revision 2005. *Intern. Angiology* 2005; 24: 107-68.
127. Cockett FB, Jones DE. The ankle blow-out syndrome; a new approach to the varicose ulcer problem. *Lancet*. 1953; 3;1(6749):17-23.
128. Cockett FB. The pathology and treatment of venous ulcers of the leg. *Br J Surg* 1955;43:260-78.
129. Coleridge Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:198-208.
130. Coleridge Smith P: Sclerotherapy and foam sclerotherapy for varicose veins. *Phlebology* 2009; 24: 260-9.
131. Coleridge Smith P. Chronic Venous Disease Treated by Ultrasound Guided Foam Sclerotherapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32 :577-83.
132. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaidis, A, Cavezzi A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs - UIP consensus document. Part I. Basic principles. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 83-92.
133. Coleridge-Smith Philip D., Leg ulcer treatment. *J Vasc Surg* 2009;49:804-8
134. Connell F., Brice G., Jeffery S., Keele Y V., Mortimer P., Smansour S.: A new classification system for primary lymphatic dysplasias based on phenotype. *Clin. Gen.*, Vol 77, 5, 438-452 - 2010
135. Conrad P, Malouf GM, Stacey MC The Australian Polidocanol (Aethoxysklerol) Study: result at 1 year. *Phlebology* 1994; 9: 17-20.
136. Conrad P. Endoscopic exploration of the subfascial space of the lower leg with perforator interruption using laparoscopic equipment: a preliminary report. *Phlebology* 1994;9:154-7.
137. Contini M, Pacini S, Ibba-Manneschi L, Boddi V, Ruggiero R *et*

- al. Modification of plasma glycosaminoglycans in long distance runners. *Br J Sports Med* 2004; 38: 134-7.
138. Coppack, S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. 2001; *Proc. Nutr. Soc.* 60, 349–356.
 139. Coppens P, Delmulle L, Gulati O, Richardson D, Ruthsatz M, Siefers H, Sidani S. (2006) Use of botanicals in food supplements. Regulatory scope, Scientific Risk assessment and Claim substantiation. *Ann Nutr Metab* 2006;50:538-554.
 140. Cornu-Thenard A, Boivin P, Carpentier PH, Courtet F, Ngo P. Superimposed elastic stockings: pressure measurements. *Dermatol Surg.* 2007;33:269-75
 141. Cravotto G, Boffa L, Genzini L, Garella D. (2020). Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants. *J Clin Pharm Ther.* 2010 ;35(1):11-48.
 142. Creton D, Uhl JF. Foam sclerotherapy combined with surgical treatment for recurrent varicose veins: short term results. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:619-24.
 143. Creton D. A nondraining saphenous system is a factor of poor prognosis for long-term results in surgery of great saphenous vein recurrences. *Dermatol Surg* 2004;30:744-9.
 144. Creton D. Surgery for recurrent saphenofemoral incompetence using expanded polytetrafluoroethylene patch interposition in front of the femoral vein: long-term outcome in 119 extremities. *Phlebology* 2002;16:93-7.
 145. Criado E, Farber MA, Marston WA, Daniel PF, Burnham CB, Keagy BA. The role of air plethysmography in the diagnosis of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1998; 27: 660-70.
 146. Cullum N, Al-Kurdi D, Sally EM. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane on line*: June 16 2010.
 147. Cura M, Cura A. What is the significance of ovarian vein reflux detected by computed tomography in patients with pelvic pain? *Clinical Imaging* 2009; 33:306-310.
 148. Curri, S.B. Compendio di semeiotica clinica e strumentale della pannicolopatia. Edra Ed., Milano ,1993.
 149. d'Archambeau O, Maes M, De Schepper AM. The pelvic congestion syndrome: Role of The "Nutcracker phenomenon" and results of Endovascular Treatment. 2004; *JBR-BTR.* 87:1-8.
 150. Darmas B. Should incompetent perforating veins surgery be a part of the surgical management of venous ulceration? *Surgeon* 2009;7, 4: 238-242.
 151. Darvall KAL, Batev GR, Adam DJ, Silverman SH, Bradbury AW. Duplex Ultrasound Outcomes following Ultrasound-guided Foam Sclerotherapy of Symptomatic Recurrent Great Saphenous Varicose Veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: 107-14.
 152. Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ Obesity and thrombosis. Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 223-33.
 153. Dat AD, Poon KBT, Doust J. Aloe vera for treating acute and chronic wounds. *Cochrane Issue* 2, 2012
 154. Davis LT, Duffy DM. Determination of incidence and risk factors for postsclerotherapy telangiectatic matting of the lower extremity: a retrospective analysis. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:327-30.
 155. Davy A, Mancini S Termalismo e flebologia. In Mancini S ed, *Trattato di flebologia e Linfologia.* UTET, Torino 2001; vol 1: 380-98.
 156. De Godoy JMP, Braile DM, Perez FB, Godoy MFG. Effect of walking on pressure variations that occur at the interface between elastic stockings and the skin. *Int Wound J* 2010; 7:191–193
 157. De Godoy MP, de Godoy MFG. Treatment of cellulite based on the hypothesis of a novel pathophysiology. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2011; 4: 55-9.
 158. De Maeseneer M, Pichot O, Cavezzi A, Earnshaw J, van Rij A *et al.* Duplex Ultrasound Investigation of the Veins of the Lower Limbs after Treatment for Varicose Veins. *UIP Consensus Document.* *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: 89-102.
 159. De Maeseneer M.G. The role of postoperative neovascularisation in recurrence of varicose veins: from historical background to today's evidence. *Acta Chirurgica Belgica* 2004;104:281-7.
 160. De Maeseneer MG, Giuliani DR, Van Schil PE, De Hert SG. Can interposition of a silicone implant after sapheno-femoral ligation prevent recurrent varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:445-9.
 161. De Maeseneer MG, Ongena KP, Van den Brande F, Van Schil PE, De Hert SG, Eyskens EJ. Duplex ultrasound assessment of neovascularisation after saphenofemoral or sapheno-politeal junction ligation. *Phlebology* 1997;12:64-8.
 162. De Maeseneer MG, Philipsen TE, Vandenbroeck CP, Lauwers PR, Hendriks JM *et al.* Closure of the cribriform fascia: an efficient anatomical barrier against postoperative neovascularisation at the saphenofemoral junction? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34:361-6.
 163. De Maeseneer MG, Tielliu IF, Van Schil PE, De Hert SG, Eyskens EJ. Clinical relevance of neovascularization on duplex ultrasound in long term follow up after varicose vein operation. *Phlebology* 1999;14:118-22.
 164. De Maeseneer MG, Vandenbroeck CP, Van Schil PE. Silicone patch saphenoplasty to prevent repeat recurrence after surgery to treat recurrent saphenofemoral incompetence: Long-term follow-up study *J Vasc Surg* 2004; 40:98-105.
 165. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. *Int J Artif Organs.* 2004 Mar;27(3):168-75. Review.
 166. Di Pietro ML, Schiavone L *Bioetica e Riabilitazione.* Documento del Comitato Nazionale per la Bioetica, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2006.
 167. Disselhoff BC, der Kinderen DJ, Kelder JC, Moll FL. Five-year results of a randomised clinical trial of endovenous laser ablation of the great saphenous vein with and without ligation of the saphenofemoral junction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41:685-90.
 168. Dodd H. The diagnosis and ligation of incompetent ankle perforating veins *Ann R Coll Surg Engl.* 1964;34:186-96.
 169. Dodke, M.K., Di Bernardo, B., Thompson, C. and Usai, H. Assessment of biomechanical skin properties: is cellulitic skin different?. *Aesthetic Surg. J.* 2002; 22, 260–266 .
 170. Doganci S, Demirkilic U. Comparison of 980 nm laser and bare-tip fibre with 1470 nm laser and radial fibre in the treatment of great saphenous vein varicosities: a prospective randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40:254-9.
 171. Domp Martin A, Vikkula M, Boon LM: Venous Malformation: update on etiopathogenesis, diagnosis & management. *Phlebology.* 2010 ; 25(5): 224–235
 172. Donadi GC *Esthetics in phlebology. Esthetics and cosmetology.* *Phlébologie* 1985; 38:701-4
 173. Dubois J, Soulez G, Oliva VL *et al.* Soft-tissue venous malformations in adult patients: imaging and therapeutic issues. *Radiographics.* (2001) 21(6):1519-31.
 174. Dwerryhouse S, Davies B, Harradine K, Earnshaw JJ. Stripping the long saphenous vein reduces the rate of reoperation for recurrent varicose veins. *J Vasc Surg* 1999;29:589-92.
 175. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005;111:2398-409
 176. Egan G, Donnelly M, Bresnihan, Tierney S, Feeley M. Neovascularization: An innocent bystander in recurrent varicose veins. *J Vasc Surg* 2006;44 1279-84.
 177. Eivazi B, Fasunla AJ *et al.* Low flow vascular malformations of the head and neck: a study on brightness mode, color coded duplex and spectral Doppler sonography. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2011) 268:1505–1511
 178. Eklöf B, Perrin M, Delis K, Rutherford R, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM Transatlantic Interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009;49:498-501.
 179. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ *et al.* Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248-52.
 180. El Wajeh Y, Giannoukas CJ, Juvarna SK, Chan P. Saphenofemoral

- venous channels associated with recurrent varicose veins are not neovascular. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:590-4.
181. Eriksson I, Almgren B. Surgical reconstruction of incompetent deep vein valves. *Up J Med Sci* 1988;93:139-43.
 182. Ernst E, Saradeth T, Resch KL. Hydrotherapy for varicose veins: a randomized, controlled trial. *Phlebology* 1992; 7: 154-7.
 183. Evans CJ, Fowkes FGR, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53:149-53.
 184. Fakhouri TM, El Tal AK, Abrou AE, Mehregan DA, Barone F. Laser-assisted lipolysis: a review. *Dermatol Surg*. 2012 Feb;38(2):155-69.
 185. Ferrara F, Allaert FA, Ferrara G. Les médiateurs chimiques dans certaines complications de la sclérothérapie. *Phlébologie* 2012;1;65:27-31.
 186. Ferrara F, Bernbach HR. La compression écho-guidée après sclérothérapie. *Phlébologie* 2009; 62: 36-41.
 187. Ferrara F, Bernbach HR. La sclérothérapie des varices récidivées. *Phlébologie* 2005;58:147-50.
 188. Finlayson K, Edwards H, Courtney M. Relationships between preventive activities, psychosocial factors and recurrence of venous leg ulcers: a prospective study. *J Adv Nurs*. 2011;67:2180-90.
 189. Fischer KW. *Ponoped. Verh. dtsh. orthop. Ges.* 1929; 24.
 190. Fischer R, Chandler JG, Stenger D, Puhan MA, De Maeseneer MG, Schimmelpfennig L. Patients characteristics and physician-determined variables affecting saphenofemoral reflex recurrence after ligation and stripping of great saphenous vein. *J Vasc Surg* 2006;43:81-7.
 191. Flemming K, Cullum NA. Laser therapy for venous leg ulcers. *Cochrane Issue* 4, 2008.
 192. Flour M, Clark M, Partsch H, Mosti G, Uhl JF, Chauveau M *et al.*. Dogmas and controversies in compression therapy: Report of an International Compression Club (ICC) meeting, Brussels, May 2011. *nt Wound J* 2012; doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01009.x.
 193. Földi E, Földi M. *Physiothérapie complexe décongestive*. Ed. Frison Roche, Paris, 1993.
 194. Foldi M, Foldi E.: *Foldi's Textbook of Lymphology*. Elsevier. San Francisco. 2009.
 195. Fonder MA, Loveless JW, Lazarus GS.: Lipedema, a frequently unrecognized problem. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2 Suppl):S1-3.
 196. Forlee MV, Grouden M, Moore DJ, Shanik G. Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy. *J Vasc Surg* 2006; 43: 162-4.
 197. Franceschi C, Zamboni P. *Principles of venous hemodynamics*. Nova Biomedical Books, New York, 2009.
 198. Frings N, Nelle A, Tran Ph, Fischer R, Krug W. Reduction of neoreflux after correctly performed ligation of the saphenofemoral junction. A randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:246-52.
 199. Frullini A, Barsotti MC, Santoni T, Duranti E, Burchielli S, Di Stefano R. Significant endothelin release in patients treated with foam sclerotherapy. *Dermatol Surg*. 2012; 38: 741-7.
 200. Frullini A, Cavezzi A. Sclerosing foam in the treatment of varicose veins and telangiectases: History and analysis of safety and complications. *Dermatol Surg* 2002; 28:11-5.
 201. Frullini A, Felice F, Burchielli S, Di Stefano R. High production of endothelin after foam sclerotherapy: a new pathogenetic hypothesis for neurological and visual disturbances after sclerotherapy. *Phlebology* 2011; 26: 203-8.
 202. Fusco A. *Flebologia e posturologia*. Ortho, Ermes Ed, Milano 2000
 203. Galeandro AI, Quistelli G, Scicchitano P, Gesualdo M, Zito AP *et al.* Doppler ultrasound venous mapping of the lower limbs. *Vasc Health and Risk Management* 2012; 8: 1-6.
 204. Garde C. *Le drainage veineux manuel*. Phlébologie 1992; 2: 948-51.
 205. Gasbarro V, Agnati M, Traina L, Boschetti L, Castrucci G, Coscia V, Izzo M. Update on OXERUTIN, O-(β-hydroxyethyl)-rutosides from established evidence to recent findings. *European Journal Lymphology* 2009; 20: 7-12.
 206. Gasbarro V, Michelini S., Antignani P.L., Tsolaki E., Ricci M., Allegra C. The CEAP-L classification for lymphedemas of the limbs : the italian experience. *International Angiology* 2009. Vol.28, N°4 : 315-324.
 207. Gebicka L, Banasiak E. Flavonoids as reductants of ferryl hemoglobin. *Acta Biochim Pol.* 2009;56(3):509-13.
 208. Geier B, Mumme A, Hummel H, Marpe B, Stücker M, Ascituro G. Validity of duplex-ultrasound in identifying the cause of groin recurrence after. *J Vasc Surg* 2009;49:968-72.
 209. Geier B, Olbrich S., Barbera L, Stücker M, Mumme A. Validity of the macroscopic identification of neovascularization at the saphenofemoral junction by the operating surgeon. *J Vasc Surg* 2005;41:64-8.
 210. Geier B, Stücker M, Hummel T, Burger P, Frings N, Hartmann M *et al.*. Residual stumps associated with inguinal varicose vein recurrence: a multicenter study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:207-10.
 211. Genovese G ed. *Chirurgia delle vene e dei linfatici*. Masson, Milano, 2003.
 212. Georgiev M. Postsclerotherapy hyperpigmentations: a one-year follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16: 608.
 213. Giannas J, Bayat A, Watson SJ. Common peroneal nerve injury during varicose vein operations. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 443-5.
 214. Gibbs PJ, Foy DM, Darke SG. Reoperation for recurrent saphenofemoral incompetence : a prospective randomised trial using a reflected flap of pectineus fascia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:494-8.
 215. Gillet Jean-Luc. European and American guidelines on primary chronic venous disease: what's new? *Medicographia* 2011; 33:285-291
 216. Gillet JL, Donnet A, Lausecker M, Guedes JM, Guex JJ, Lehmann P: Pathophysiology of visual disturbances occurring after foam sclerotherapy. *Phlebology* 2010; 25: 261-6.
 217. Gillet JL, Guedes JM, Guex JJ *et al.*. Side effects and complications of foam sclerotherapy of the great and small saphenous veins: a controlled multicentre prospective study including 1025 patients. *Phlebology* 2009; 24; 131-8.
 218. Gillet JL. Neurological complications of foam sclerotherapy: fears and reality. *Phlebology* 2011; 26: 277-9.
 219. Glaich AS, Goldberg LH, Dai T, Friedman PM. Fractional photothermolysis for the treatment of telangiectatic matting: a case report. *J Cosmet Laser Ther* 2007;9:101-3.
 220. Glass GM. Prevention of saphenofemoral and saphenopopliteal recurrence of varicose veins by forming a partition to contain neovascularisation. *Phlebology* 1998;18:494-8.
 221. Glover M. Hyperbaric medicine unit, past, present and future. *J R Nav Med Serv*. 2012;98(2):30-2.
 222. Głowiczki P, Bergan JJ, Menawat SS, Hobson RW 2nd, Kistner RL *et al.*. Safety, feasibility, and early efficacy of subfascial endoscopic perforator surgery: a preliminary report from the North American registry. *J Vasc Surg*. 1997;25:94-105.
 223. Głowiczki P, Bergan JJ, Rhodes JM, Canton LG, Harmsen S, Ilstrup DM. Mid-term results of endoscopic perforator vein interruption for chronic venous insufficiency: lessons learned from the North American subfascial endoscopic perforator surgery registry. *The North American Study Group J Vasc Surg*. 1999;29:489-502.
 224. Głowiczki P, Cambria RA, Rhee RY, Canton LG, McKusick MA. Surgical technique and preliminary results of endoscopic subfascial division of perforating veins. *J Vasc Surg*. 1996;23:517-23.
 225. Głowiczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL *et al.*. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011;53:2S-48 S.
 226. Głowiczki P, Głowiczki ML. Guidelines for the management of varicose veins. *Phlebology*. 2012 Mar;27 Suppl 1:2-9.
 227. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M *et al.* Long term results of compression therapy alone *versus* compression plus surgery in chronic

- venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335: 83-87
228. Gohel MS, Epstein DM, Davies AH. Cost-effectiveness of traditional and endovenous treatments for varicose veins. *Br J Surg.* 2010; 97:1815-23.
 229. Goldman MP, Bacci PA, Leibaschoff G, Hexsel D, Angelini F: Cellulite : pathophysiology and treatment . Ed. Taylor & Francis, New York, 2006
 230. Goldman MP, Beaudoin D, Marley W, Lopez L, Butie A.. Compression in the treatment of leg telangiectasia: : a preliminary report. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16: 322-5;
 231. Goldman MP, Fitzpatrick RE. Leg telangiectasia. Cutaneous laser surgery. St Louis: Mosby 1999, pp. 136-52.
 232. Goldman MP, Kaplan RP, Duffy DM. Postsclerotherapy hyperpigmentation: a histologic evaluation. *J Dermatol Surg Oncol.* 1987; 13: 547.
 233. Goldman MP, Sadick NS, Weiss RA. Cutaneous necrosis, telangiectatic matting and hyperpigmentation following sclerotherapy: etiology, prevention and treatment. *Dermatol Surg* 1995;21:19-29.
 234. Goldman MP. My sclerotherapy technique for telangiectasia and reticular vein. *Dermatol Surg* 2010;36(Suppl.2):1040-5.
 235. Greenhalgh T How to read a paper. The basics of evidence-based medicine. *BMJ Publ Group*, 1997 (Ediz. Italiana: Infomedica, Piana, Torino, 1998).
 236. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355:103-6.
 237. Gualtierotti R La riabilitazione flebologica e linfologica: il termalismo. *Flebologia* 1992; 3: 37.
 238. Guarnera G Combined superficial and deep vein reflux in venous ulcers: operative strategy. *EWMA Journal* 2009;9: 40-3
 239. Guarnera G, Bonadeo P, Marchitelli E, Crespi A La terapia farmacologica e chirurgica dell'ulcera venosa. Documento di posizionamento. *Acta Vulnol* 2010; 8: 205-50.
 240. Guex JJ, Allaert F-A, Gillet J-L. Immediate and midterm complications of sclerotherapy: Report of a prospective multicenter registry of 12,173 sclerotherapy sessions. *Dermatol Surg* 2005; 31: 123-8.
 241. Guex JJ, Schliephake DE, Otto J, Mako S, Allaert FA .The French polidocanol study on long-term side effects: a survey covering 3,357 patient years. *Dermatol Surg* 2010;36 (Suppl.2):993-1003.
 242. Guex JJ. Complications of sclerotherapy: an update. *Dermatol Surg* 2010; 36: 1056-63.
 243. Güleç AT. Treatment of cellulite with LPG endermologie. *Int J Dermatol.* 2009;48(3):265-70. Moseley AL, Esplin M, Piller NB, Douglass J. Endermologie (with and without compression bandaging)-a new treatment option for secondary arm lymphedema. *Lymphology.* 2007 ;40(3):129-37 Haid-Fischer Freya, Hayd H Malattie delle vene. Il Pensiero Scientifico Ed, Roma 1988; cap. Profilassi e trattamento a lungo termine: 210-21.
 244. Hamdan A. Management of varicose veins and venous insufficiency. *JAMA.* 2012 Dec 26;308(24):2612-21.
 245. Hamed O. *et al.* Use of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in treating lymphatic complications after vascular procedures: new approach for lymphocele. *J Vasc Surg.* 2008 Dec;48(6):1520-3
 246. Hamel-Desnos C *et al.*. Comparison of 1% and 3% polidocanol foam in ultrasound guided sclerotherapy of the great saphenous vein : a randomized, double-blind trial with 2 year-follow-up. The 3/1 study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:723-9.
 247. Hamel-Desnos C, Allaert FA. Liquid *versus* foam sclerotherapy. *Phlebology* 2009;24:240-6.
 248. Hamel-Desnos C, Desnos P, Ferré B. Le Querrec A. *In vivo* biological effects of foam sclerotherapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011 ; 42:238-45.
 249. Hamel-Desnos C, Ouvry P, Benigni JP, Boitelle G, Schadeck M, Desnos P, Allaert FA. Comparison of 1% and 3% Polidocanol Foam in Ultrasound Guided Sclerotherapy of the Great Saphenous Vein: A Randomised, Double-Blind Trial with 2 Year-Follow-up. "The 3/1 Study". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 723-9.
 250. Hamel-Desnos C; Guais BJ, Desnos PR, Mesgard A. Foam sclerotherapy of the saphenous veins. Randomised controlled trial with or without compression. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 39: 500-7.
 251. Hamel-Desnos CM, Gillet J-L, Desnos PR, Allaert FA. Sclerotherapy of varicose veins in patients with documented thrombophilia: a prospective controlled randomized study of 105 cases. *Phlebology* 2009; 24: 176-82.
 252. Hartmann BR, Drews B *et al.* Physical therapy improves venous hemodynamics in cases of primary varicosity: results of controlled study. *Vasc Surg* 1997; 48 :157-62.
 253. Harwood CA, Bull RH, Evans J, Mortimer PS.: Lymphatic and venous function in lipoedema, *Br J Dermatol.* 1996;134(1):1-6.
 254. Hauer G. Endoscopic subfascial discussion of perforating veins-preliminary report. *Vasa.* 1985;14:59-61.
 255. Hayden A, Holdsworth J. Complications following re-exploration of the groin for recurrent varicose veins. *Ann R Coll Surg Engl* 2001;83:272-3.
 256. Heim M, Negri M, Schlegel U, De Maeseneer M. Resecting the great saphenous stump with endothelial inversion decreases neither neovascularization nor thigh varicosity recurrence. *J Vasc Surg* 2008;47:1028-32.
 257. Herrerros FO, Moraes AM, Velho PE. Mesotherapy: a bibliographical review. *An Bras Dermatol.* 2011;86(1):96-101.
 258. Hesse G, Brey FX, Kuschnigg A, Hartmann K, Salomon N. Sclerotherapy using air- or CO₂-O₂-foam: Post-approval study. *Phlebologie* 2012; 41: 77-88.
 259. Hexsel D, Soirefmann M. Cosmeceuticals for cellulite. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Sep;30(3):167-70.
 260. Hexsel DM, Siega C, Schilling-Souza J, Porto MD, Rodrigues TC A bipolar radiofrequency, infrared, vacuum and mechanical massage device for treatment of cellulite: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther.* 2011 Dec;13(6):297-302.
 261. Hinchliffe RJ, Uhbi J, Beech A, Ellison J, Braithwaite. A prospective randomized controlled trial of VNUS Closure *versus* surgery for the treatment of recurrent long saphenous varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:212-8.
 262. Hingorani AP, Ascher E, Marks N, Shiferson A, Patel N, Gopal K, Jacob T. Predictive factors of success following radio-frequency stylet (RFS) ablation of incompetent perforating veins (IPV). *J Vasc Surg.* 2009;50:844-8.
 263. Hossain MG, Iwata T, Mizusawa N, Shima SW, Okutsu T, Ishimoto K, Yoshimoto K. Compressive force inhibits adipogenesis through COX-2-mediated down-regulation of PPARgamma2 and C/EBPalpha. *J Biosci Bioeng.* 2010 ;109(3):297-303.
 264. Hübner K The Pedomat®, a new device for improving the venous haemodynamic of people constantly in a sitting position. In *Phlébologie* 89, A. Davy, R. Stemmer eds, John Libbey Eurotext Ltd 1989: 919-22.
 265. INAIL Comunicato del 26 aprile 2012.
 266. Ippolito AM, Lui P, Cassino R, Cuffaro P, Scalise MT *et al.* La cute: identificazione dei criteri per una gestione corretta. Documento di posizionamento. *Acta Vulnol* 2012; 10: 1-36.
 267. Ippolito E, De Luca S, Sommaruga S, Nappi G Studio clinico-sperimentale sugli effetti dell' idromassaggio con acqua salsobromiodica nel trattamento della malattia varicosa. *Min Cardioangiol* 2007; 55: Suppl 1 al n. 6: 190-2.
 268. ISL: The Diagnosis and treatment of peripheral lymphoedema : *Lymphology* 42 (2009) 51-60.
 269. Izzo M Incidenti e complicazioni della scleroterapia. In Mariani F, Mancini S. eds, *Scleroterapia* (II ed), Min Medica Ed, Torino 2006: 167-71.
 270. Izzo M, Amitrano M, Bacci PA, Mancini S, Mariani F. Pigmentation post-sclérotérapie: physiopathologie et traitement. *Phlébologie-Annales vasculaires* 2001; 54 : 273-7.
 271. Izzo M, Tulli R. El papel del Acido Tioglicolico en las pigmentaciones ferricas. *Revista Panamericana de Flebologia y Linfologia* 2001; 11: 57- 63.
 272. Izzo M. Metabolismo del ferro e malattia venosa cronica. In

- Tondi P. Patologie del sistema Venoso e linfatico 2013; 35-43; Roma,Verduci Editore.
273. Izzo M. Post-sclerotherapy hyperpigmentation: the state of the art. International Congress of Aesthetic Phlebology, Genoa, Ed. Class 1993, pp.47-9.
274. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide re- sults of the RELIEF Study. *Angiology* 2002;53:245-56.
275. Jia X, Mowatt G, Burr JM, Cassar K, Cooke J, Fraser C . Systematic review of foam sclerotherapy for varicose veins. *Br J Surg.* 2007; 94: 925-936
276. Johnston KW, Hertzner NR, Rutheford RB, Smith RB, Yao JST Joint Council guidelines for disclosure of conflict of interest. *J Vasc Surg* 2000; 32: 213-5.
277. Jonas H Tecnica, medicina etica. Prassi del principio di responsabilità. Einaudi, Torino,1997.
278. Jones JW Surgical ethics challenger. When to refer to another surgeon. *J Vasc Surg* 2002; 35: 192.
279. Jones L, Braithwaite BD, Selwyn D, Cooke S, Earnshaw JJ. Neovascularisation is the principal cause of varicose vein recurrence: results of a randomised trial of stripping the long saphenous vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:442-45.
280. Jull A, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18. CD001733.
281. Jull AB, Rodgers A, Walker M. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Issue* 4, 2009
282. Jünger M, Jünger I, Rahmel B, Rassner G Physical exercise training as terapia of chronic venous incompetence. In Raymond-Martinbeau P, Prescott R, Zummo M eds, *Phlebologie* 92, John Libbey Eurotext, 1992: 947.
283. Kabbani L, Escobar GA, Mansour f, Wakefield TW, Henke PK. Longevity and outcomes of axillary valve transplantation for severe lower extremity chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg* 2011; 25:496-501.
284. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL *et al.* Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1105-12.
285. Kahn SR, Shrier I, Kearon C *et al.* Physical activity in patients with deep venous thrombosis: A systematic review. *Thrombosis Research* 2008; 122: 763-73.
286. Kahn SR, Shrier I, Shapiro S, Houweling AH, Hirsch AM, Reid RD *et al.* Six-month exercise training program to treat post-thrombotic syndrome: a randomized controlled two-centre trial. *CMAJ* 2011; 183: 37-44.
287. Kakkos SK, Bountouroglou DG, Azzam M, Kalodiki E, Daskalopoulos M, Geroulakos G. Effectiveness and Safety of Ultrasound-Guided Foam Sclerotherapy for Recurrent Varicose Veins: Immediate Results. *Journal of Endovascular Therapy* 2006; 13: 357-64.
288. Kalman PG *et al.* Consequences of groin lymphatic fistulae after vascular reconstruction. *Vasc Surg* 25:210, 1991.
289. Kan YM, Delis KT Hemodynamic effect of supervised calf muscle exercise in patients with venous leg ulceration: a prospective controlled study. *Arch Surg* 2001; 136: 1364-9.
290. Kanter A, Gardner M, Isaacs M. Identification of arterovenous anastomoses by duplex ultrasound. *Dermatol Surg* 1995;21:885-9.
291. Kaplan RM, Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Fronck A. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego Population Study. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1047-53.
292. Karsten Knobloch, Beatrice Joest, Peter M Vogt Cellulite and extracorporeal Shockwave therapy (CelluShock-2009) - a Randomized Trial .*BMC Womens Health.* 2010; 10: 29.
293. Keller A, Müller ML, Calow T, Kern IK, Schumann H. Bandage pressure measurement and training: simple interventions to improve efficacy in compression bandaging. *Int Wound J.* 2009 Oct;6(5):324-30.
294. Kennedy WP: Epidemiologic aspects of the problem of congenital malformations. In: Persaud TNV ed: Problems of birth defects. Maryland: Publisher university park press, Baltimore. 1977, p. 35 - 52
295. Kern P, Ramelet A-A, Wutschert R, Bounameaux H, Hayoz D. Single blind randomized study comparing chromated glycerin, polidocanol solution and polidocanol foam for treatment of telangiectatic leg veins. *Dermatol Surg* 2004; 30: 367-72.
296. Kern P, Ramelet AA, Wütscher R, Hayoz D. Compression after sclerotherapy for telangiectasias and reticular leg veins: a randomized controlled study. *J Vasc Surg* 2007; 46: 1212-6.
297. Kern P. Quelle est la Place de la Mousse sclérosante dans le traitement des télangiectasies? *Phlébologie* 2008;61:409-13.
298. Khunger N, Sacchidanand S. Standard guidelines for care: sclerotherapy in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77: 222-31.
299. Kianifard B, Holdstock J, Allen C, Smith C, Price B, Whiteley MS. Randomized clinical trial of the effect of adding subfascial endoscopic perforator surgery to standard great saphenous vein stripping. *Br J Surg.* 2007;94:1075-80.
300. Kim KW, Cho JY, Kim SH, Yoon J, Kim DS, Chung JW, Park JH. Diagnostic value of computed tomographic findings of nutcracker syndrome: Correlation with renal venography and reovocava pressure gradients. *Eur J Rad* 2011; 80:648-654.
301. Kistner RL, Ferris RG, Randhawa G, Kamida CB. A method of performing descending venography. *J Vasc Surg* 1986;4:464-8.
302. Kölbl T, Hinchliffe RJ, Lindbal B. Catheter-directed foam sclerotherapy of axial saphenous reflux. Early results. *Phlebologie* 2007; 22: 219-22.
303. Konthotannis D, Di Mitri R, Ferrari Ruffino S *et al.* for the IEWG Group. Endovenous thermal ablation. Standardization of laser energy : literature review and personal experience. *Int Angiol* 2007; 26: 183-8.
304. Konthotannis D, Di Mitri R, Labropoulos *et al.* (IEWG). Endovenous laser treatment of the small saphenous vein. *J Vasc Surg* 2009; 49: 973-9.
305. Korn P, Patel ST, Heller JA, Deitch JS, Krishnasastri KV, Bush HL *et al.* Why insurers should reimburse for compression stockings in patients with chronic venous stasis. *J Vasc Surg* 2002; 35: 950-7.
306. Kostas T, Loannou CV, Toulouopakis E, Daskalaki E, Giannoukas AD *et al.* Recurrent varicose veins after surgery : A new appraisal of a common and complex problem in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:275-82
307. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Issue* 4, 2012.
308. Kreussler. Fachinformationen Aethoxysklerol 0,25% / 0,5% / 1% / 2% / 3% Stand Oktober 2009, Chemische Fabrik Kreussler & Co GmbH.
309. Kundu S, Lurie F, Millward SF, Padberg FJr, Vedantham S *et al.* Recommended reporting standards for endovenous ablation for the treatment of venous insufficiency: joint statement of the American Venous Forum and Society of Interventional Radiology. *J Vasc Surg* 2007; 46: 582-9.
310. Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice Guidelines to meet Institute of Medicine Standards: Two more decades of little, if any, progress. *Arch Intern Med* 2012 Oct 22;172:1-6. doi: 10.1001/2013.jamainternmed.56. [Epub ahead of print]
311. Kwaan JHM *et al.* Management of lymph fistulae in the groin after arterial reconstruction. *Arch Surg* 114:1416, 1979.
312. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS *et al.* Definition of venous reflux in lower-extremity veins. *J Vasc Surg* 2003; 38: 793-8.
313. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS, Mansour MA, Baker WH. Nonsaphenous superficial vein reflux. *J Vasc Surg.* 2001;34(5):872-7
314. Labropoulos N, Wang ED, Lanier ST, Khan SU. Factors associated with poor healing and recurrence of venous ulceration. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Jan;129(1):179-86
315. Lacroix P Thermalisme et médecine vasculaire. *Encycl Méd Chir.* (Elsevier, Paris), Angéiologie, 13-3700,1997, 4 p.
316. Landis EM, Pappenheimer JR. Exchange of substances through the

- capillary wall. In: Handbook of Physiology Circulation. Washington: Am Physiol Soc 1963 (sect 2); II.
317. Lane RJ, Cuzilla ML, McMahon CG. Intermediate to long-term results of repairing incompetent multiple deep venous valves using external stenting. *ANZ J Surg* 2003;73:267-74.
 318. Langendoen SI, Habbema L, Nijsten TE, Neumann HA. Lipoedema: from clinical presentation to therapy. A review of the literature. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):980-6
 319. Lapilli A, Zendron R, Miccoli B *et al.* Principi di fisiologia e di idrodinamica nella riabilitazione in acqua del paziente vasculopatico. *Giorn Riabilit* 1988; 4: 273.
 320. Lasierra-Cirujeda J, Coronel P, Aza MJ, Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J. Blood Medic*. 2010. 1:105-115.
 321. Launois R, Manshilha A, Jantet G. International psycometric of the chronic venous disease quality of life quationnaire. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40:783-789.
 322. Leclère FM, Trelles M, Moreno-Moraga J, Servell P, Unglaub F, Mordon SR.980-nm laser lipolysis (LAL): About 674 procedures in 359 patients. *J Cosmet Laser Ther*2012 Apr;14(2):67-73
 323. Leduc A *Le drainage lymphatique manuel. Théorie et pratique.* Paris, Masson Ed, 1978
 324. Lee B., Andrade M., Bergan J., Boccardo F., Campisi C., Damstra R., Flour M., Gloviczki P., Laredo J., Piller N., Michelini S., Mortimer P., Villavicencio J. L. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009. *International Angiology* 2010 Ottobre;29(5):454-70
 325. Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, Bianchini G, Burrow P, Gloviczki P, Huang, Y, Laredo J, Loose D, Mattassi R, Parsi K, Shortell C, Stillo F, Villavicencio L, Rosenblatt M, Zamboni P: Diagnosis and treatment of venous malformation. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): Updated-2013. *Int Angiol: in pubblicazione.*
 326. Lee BB, Bergan J, Gloviczky P, Laredo J, Loose DA, Mattassi R, Parsi K, Villavicencio JL, Zamboni P: Diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009 *Int Angiol* (2009) 28: 434 - 51
 327. Lee BB, Laredo J, Lee TS *et al.*. Terminology and classification of congenital vascular malformations. *Phlebology* (2007) 22: 249 - 252
 328. Lee BB, Laredo J, Neville RF, Mattassi R: Primary lymphedema and Klippel-Trenaunay syndrome. In: Lee BB, Bergan J, Rockson S: *Lymphedema.* Springer Verlag, London, 2011 p. 427 - 436
 329. Lee BB, Laredo J, Seo JM, Neville F: Treatment of lymphatic malformations. In : Mattassi R, Loose DA, Vaghi M: *Hemangiomas and vascular malformations.* Springer, Milano. 2009, p. 231 - 250
 330. Lee BB, Mattassi R, Choe YH, *et al.*. Critical Role of Duplex Ultrasonography for the Advanced Management of a Venous Malformation (VM). *Phlebology.* (2005);20:28-37.
 331. Lee BB, Mattassi R, Kim BT, *et al.*. Contemporary diagnosis and management of venous and AV shunting malformation by whole body blood pool scintigraphy (WBBPS). *Int. Angiol.* (2004); 23: 355-367.
 332. Lee BB, Vilavicencio L: Congenital Vascular Malformations: general considerations. In: Cronenwett & Johnston: *Rutherford's vascular surgery.* Saunders, Philadelphia. 2010 p. 1406 - 1465
 333. Legge n. 189 del 8 novembre 2012 [Balduzzi]; G.U. n. 263 del 10.11.2012, Suppl. Ord. n. 201: art. 3, comma 1.
 334. Lehtola A, Oinonen A, Sugano N, Albäck A, Lepäntalo M. Deep venous reconstructions: long-term outcome in patients with primary or post- thrombotic deep venous incompetence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:487-93.
 335. Lemaire V. Treatment of a Groin Lymphatic Fistula with Negative Pressure Wound Therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 36:3, 2008
 336. Lemasle Ph, Lefebvre-Villardebo M, Uhl JF, Vin F, Baud JM. Récidive variqueuse post-opératoire: et si la neovascularisation inguinale n'était que le développement d'un réseau pré-existant. *Phlébologie* 2009;62:42-48
 337. Leopardi D, Hoggan BL, Fitridge RA, Woodruff PW, Maddern GJ Systematic review of treatments for varicose veins. *Ann Vasc Surg* 2009;23:264-76.
 338. Liberati A La medicina delle prove di efficacia. Potenzialità e limiti della evidence-based medicine. Il Pensiero Scientifico Ed, Roma,1997.
 339. Licata G, Agostini T, Fanelli G, Grassetti L, Marciànò A, Rovatti PP, Pantaloni M, Zhang YX, Lazzeri D.Lipolysis using a new 1540-nm diode laser: A retrospective analysis of 230 consecutive procedures.*J Cosmet Laser Ther.* 2013 Feb 5.
 340. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg* 2009;96:1231-42.
 341. Lim CS, Shalhoub J, Gohel MS, Shepherd AC, Davies AH. Matrix Metalloproteinases in vascular disease - a potential therapeutic target? *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8:75-85.
 342. Linton RR. The communicating veins of the lower leg and the operative technic for their ligation *Ann Surg.* 1938;107:582-93
 343. Lolis MS, Goldberg DJ. Radiofrequency in cosmetic dermatology: a review. *Dermatol Surg.* 2012 Nov;38(11):1765-76.
 344. Lonardi A, Crippa A. Endoperivenous Laser Procdures for Teleangectasies Treatment, XVI World meeting of the UNION INTERNATIONALE DE PHLEBOLOGIE. Monaco, 31 Aug - 4 September, 2009.
 345. Long X, Zeng X, Zhang FQ, Wang XJ. Influence of quercetin and x-ray on collagen synthesis of cultured human keloid-derived fibroblasts. *Chin Med Sci J.* 2006;21(3):179-83
 346. Luebke T, Brunkwall J Meta-analysis of subfascial endoscopic perforator vein surgery (SEPS) for chronic venous insufficiency. *Phlebology* 2009; 24: 8-16
 347. Luebke T, Brunkwall J Systematic review and meta-analysis of endovenous radiofrequency obliteration, endovenous laser therapy, and foam sclerotherapy for primary varicosis. *J Cardiovasc Surg* 2008;49:213-33.
 348. Luebke T, Brunkwall J. Meta-analysis of subfascial endoscopic perforator vein surgery (SEPS) for chronic venous insufficiency. *Phlebology.* 2009;24:8-16.
 349. Lugli M, Guerzoni S, Garofalo M, Smedile G, Maleti O. Neovalve construction in deep venous incompetence. *J Vasc Surg* 2009;49: 156-62.
 350. Lugli M, Maleti O, Perrin M. Traitement endovasculaire des obstructions veineuses chroniques du membre inférieur. *EMC - Techniques chirurgicales - Chirurgie vasculaire* 2012. [Article 43-164].
 351. Lurie F, Kistner RL, Eklof B, Kessler D. Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept. *J Vasc Surg* 2003;38:955-61.
 352. Lurie F, Kistner RL, Eklof B, Tsukamoto JK Prevention of air travel-related deep venous thrombosis with mechanical devices: Active foot movements produce similar hemodynamics effects. *J Vasc Surg* 2006; 44: 889-91.
 353. Maduro-Maytin C, Morales M *et al.* How to rehabilitate a vascular patient? *J Phlebol and Lymphol* 2009; 2: 1-7.
 354. Magi G, Agus GB, Antonelli P *et al.* Long-term results of endovenous laser treatment of saphenous and perforators reflux in cases of venous leg ulcers. *Acta Phlebol* 2009;10:17-22
 355. Maleti O, Lugli M. Neovalve construction in postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2006; 43: 794-9.
 356. Maleti O, Perrin M. Reconstructive Surgery for Deep Vein Reflux in the Lower Limbs: Techniques, Results and Indications *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41:837-48.
 357. Maleti O, Perrin M. Reconstructive surgery for deep vein reflux in the lower limbs: techniques, results and indications. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41:837-48.
 358. Mammucari M, Gatti A, Maggiori S, Bartoletti CA, Sabato AF. Mesotherapy, definition, rationale and clinical role: a consensus report from the Italian Society of Mesotherapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Jun;15(6):682-94.
 359. Mancini S *Manuale di flebologia. Esperienza della Scuola Senese.* Laris Ed., Colle Val d'Elsa, Siena, 2009.

360. Mancini S ed. Trattato di Flebologia e Linfologia. Fisiopatologia, diagnosi, terapia, riabilitazione. UTET Ed, Torino, 2 volumi, 2001.
361. Mannello F, Medda V, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan Sulodexide Inhibition of MMP-9 Gelatinase Secretion and Activity: Possible Pharmacological Role Against Collagen Degradation in Vascular Chronic Diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 in press. Mannello F, Raffetto JD. Review Article. Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *Am J Transl Res* 2011;3:149-58.
362. Manuale della Professione Medica. Deontologia Etica Normativa CG Ed Medico Scientifiche, Torino, 2011.
363. Marangoni O, Longo L. Lasers in phlebology, 2006, Ed. goliardiche, 165-172.
364. Mariani F, Bucalossi M Selective crosssectomy of the great saphenous vein: results at five years. *Acta Phlebol* 2008; 9: 5-10.
365. Mariani F, Marone EM, Gasbarro V, MD, Bucalossi M, Spelta S *et al.*. Multicenter randomized trial comparing compression with elastic stocking *versus* bandage after surgery for varicose veins. *J Vasc Surg* 2011; 53: 115-22.
366. Mariani F, Mattaliano V, Mosti G, Gasbarro V, Bucalossi M, Blätler W, Amsler F, Mancini St. The treatment of venous leg ulcers with a specifically designed compression stocking kit. Comparison with bandaging. *Phlebologie* 2008;37:191-197
367. Mariani F. (Editor) Compression. Consensus Document based on Scientific Evidence and Clinical Experiences. Ed. Minerva Medica, Torino 2009
368. Marrocco CJ, Atkins MD, Bohannon WT *et al.* Endovenous ablation for the treatment of chronic venous insufficiency and venous ulcerations. *World J Surg* 2010; 34:2299-304
369. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane database Syst Rev*; 2005. CD003229.
370. Martinez-Zapata MJ, Moreno RM, Gich I, Urrutia G, Bonfill X, the Chronic Venous Insufficiency Study Group. A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:358-65.
371. Masuda EM, Kessler DM, Lurie F, Puggioni A, Kistner RL, Eklof B. The effect of ultrasound-guided sclerotherapy of incompetent perforator veins on venous clinical severity and disability scores. *J Vasc Surg*. 2006;43:551-6.
372. Masuda EM, Kistner RL. Long-term results of venous valve reconstruction: a four to twenty-one year follow-up. *J Vasc Surg* 1994; 19: 391-403.
373. Matsushima T, Hayashi M Y, Shibasaki M, Imaizumi K, *et al.*. Attenuation of transforming growth factor- β -stimulated collagen production in fibroblasts by quercetin-induced heme oxygenase-1. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(5):614-20.
374. Mattana P, Mannello F, Ferrari P, Agus GB. Vascular pathologies and inflammation: the anti-inflammatory properties of sulodexide. *J Vasc Endovasc Surg* 2012;19(Suppl. 2 to No. 3):1-7.
375. Mattassi R, Vaghi M: Management of marginal vein: current issues. *Phlebology* (2007) 22: 283 - 286
376. Mazoyer E, Enjolras O, Bisdorff A, Perdu J, Wassef M, Drouet L. Coagulation disorders in
377. Meissner MH, Gloviczki P, Bergan J, Kistner RL, Morrison N, Pannier F, *et al.*. Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2007;46(Suppl. S):545-67S.
378. Mekako AI, Hatfield J, Bryce J, Lee D, McCollum PT, Chetter I. A nonrandomised controlled trial of endovenous laser therapy and surgery in the treatment of varicose veins. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 451-7.
379. Mellié D, Desgrange P, Allaire E, Becquemin J-P Long-term results of venous bypass for lower extremity arteries with selective short segment prosthetic reinforcement of varicose dilatations. *Ann Vasc Surg* 2007; 21: 45-9.
380. Mendes RR, Marston WA, Farber MA, Keagy BA. Treatment of superficial and perforator venous incompetence without deep venous insufficiency: is routine perforator ligation necessary? *J Vasc Surg*. 2003;38:891-5.
381. Mendoza N *et al.*, Emerging drugs for complicated skin and skin-structure infections. *Expert Opin. Emerging Drugs* (2010) 15(3):509-520
382. Michelini S., Campisi C., Failla A., Boccardo F., Moneta G.: Staging of lymphoedema: Comparing different proposal. *The European Journal of Lymphology*. Vol. 16, N° 46, 7-10, 2006.
383. Michelini S., De Giorgio D., Cestari M., Corda D., Ricci M., Cardone M., Mander A., Famoso L., Contini E., Serrani R. Pinelli L., Cecchin S., Bertelli M.: Clinical and genetic study of 46 italian patients with primary lymphoedema *Lymphology* 45 (2012) 3-12
384. Mikati A. Indications et resultants de la ligature coelioscopique des veines perforantes incontinentes dans les récides variqueuses compliquées. *Phlébologie* 2010;63:59-67.
385. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Perisic ZD, Milosevic ZD, Jankovic RJ *et al.*. A randomized trial of the Tubuluc multilayer bandaging system in the treatment of extensive venous ulcers. *J Vasc Surg* 2007;46:750-5
386. Ministero della Salute italiano. Educazione Medica Continua. <http://ecm.sanita.it>
387. Moffatt C, Kommala D, Dourdin N, Choe Y. Venous leg ulcers: patient concordance with compression therapy and its impact on healing and prevention of recurrence. *Int Wound J*. 2009 Oct;6(5):386-93. Review
388. Moreno-Moraga J, Valero-Altés T, Riquelme AM, Isarria-Marcosy MI, de la Torre JR. Body contouring by non-invasive transdermal focused ultrasound. *Lasers Surg Med*. 2007 ;39(4):315-23.
389. Morrison C, Dalsing MC Signs and symptoms of saphenous nerve injury after greater saphenous vein stripping: prevalence, severity, and relevance for modern practice. *J Vasc Surg* 2003; 38: 886-90.
390. Morrison N, Cavezzi A, Bergan J, Partsch H. Regarding "stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy". *J Vasc Surg* 2006; 44: 224-5.
391. Morrison N, Neuhardt DL, Rogers CR, McEown J, Morrison T, Johnson E, Salles-Cunha SX. Comparisons of side effects using air and carbon dioxide foam for endovenous chemical ablation. *J Vasc Surg* 2008; 47: 830-6.
392. Morrison N, Neuhardt DL, Rogers CR, McEown J, Morrison T, Johnson E, Salles-Cunha SX. Incidence of Side Effects Using Carbon Dioxide Oxygen Foam for Chemical Ablation of Superficial Veins of the Lower Extremity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 407-13.
393. Morton N *et al.*, Cellulitis. *N Engl J Med* 2004; 350:904-12
394. Mosti G, Crespi A, Mattaliano V. Comparison Between a New, Two-component Compression System With Zinc Paste Bandages for Leg Ulcer Healing: A Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial Monitoring Sub-bandage Pressures. *WOUNDS* 2011;23(5):126-134
395. Mosti G, Iabichella ML, Partsch H. Compression therapy in mixed ulcers increases venous output and arterial perfusion. *JVS* 2012 Jan;55(1):122-8.
396. Mosti G, Mattaliano V, Arleo S, Partsch H. Thigh compression after great saphenous surgery is more effective with high pressure. *Int Angiol*. 2009 Aug;28(4):274-80.
397. Mosti G, Partsch H. Inelastic bandages maintain their hemodynamic effectiveness over time despite significant pressure loss. *J Vasc Surg*. 2010 Oct;52(4):925-31
398. Mosti G, Picerni P, Partsch H. Compression stockings with moderate pressure are able to reduce chronic leg oedema. *Phlebology*. 2011 Nov 16. [Epub ahead of print]
399. Mosti G. Elastic stockings *versus* inelastic bandages for ulcer healing: a fair comparison? *Phlebology*. 2012 Feb;27(1):1-4.
400. Mosti G. La terapia compressiva nel paziente con lesioni trofiche degli arti inferiori immobile o con mobilità limitata. *Acta Vulnologica* 2009 Dicembre;7(4):197-205.
401. Motolese M. Extracellular iron toxicity as a determinant physiopa-

- thological model for so-called “cellulite”. *The European Journal of Aesthetic Med and Dermatol.* 2011; vol I, issue 1:17-21.
402. Muller R Esthetics in phlebology. *Phlébologie* 1985; 38: 673-6.
 403. Murad MH, Coto-Yglesias F, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Duggirala MK, Erwin PJ, Montori VM, Glocviczki P. A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. *J Vasc Surg.* 2011;53(5 Suppl):49S-65S.
 404. Myers HL. Topical chelation therapy for varicose pigmentation. *Angiology* 1966; 17: 66.
 405. Myers KA, Jolley D, Clough A, Kirwan J. Outcome of Ultrasound-guided Sclerotherapy for Varicose Veins: Medium-term Results Assessed by Ultrasound Surveillance. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33, 116-21.
 406. Myers KA, Jolley D. Factors Affecting the Risk of Deep Venous Occlusion after Ultrasound-guided Sclerotherapy for Varicose Vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 602-5.
 407. Nagy MW, Vanek PF Jr A multicenter, prospective, randomized, single-blind, controlled clinical trial comparing VASER-assisted Lipoplasty and suction-assisted Lipoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Apr;129(4):681.
 408. Natali J, Poullain J-C *L'angiologue et le Chirurgien Vasculaire face aux juges.* Ellipses-Ed. Marketing SA, Paris, 1999.
 409. Neglen P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg.* 2007;46:979-90.
 410. Neglen P, Raju S. Intravascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein. *J Vasc Surg* 2002; 35: 694-700
 411. Nelson E Andrea “Clinical evidence: Venous leg ulcers”. *BMJ* 2011; 12: 1902-1904 e 1935-1949
 412. Nelson EA, Bell-Syer SE. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;8:CD002303. Review.
 413. Nelson EA, Harper DR, Prescott RJ, Gibson B, Brown D, Ruckley CV. Prevention of recurrence of venous ulceration: randomized controlled trial of class 2 and class 3 elastic compression. *J.Vasc. Surg.* 2006;44:803-8
 414. Nelson EA, Jones J. Venous leg ulcers. *Clin Evid (online)* 2008.
 415. Nelson EA, Mani R, Thomas K, Vowden K. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD001899.
 416. Nelson EA, Prescott RJ, Harper DR, Gibson B, Brown D, Ruckley CV, *et al.* A factorial, randomized trial of pentoxifylline or placebo, four-layer or single-layer compression, and knitted viscose or hydro- colloid dressings for venous ulcers. *J Vasc Surg* 2007;45:134-41.
 417. Nelzén O, Fransson I. Swedish SEPS Study Group. Early results from a randomized trial of saphenous surgery with or without subfascial endoscopic perforator surgery in patients with a venous ulcer. *Br J Surg.* 2011;98:495-500.
 418. Nelzén O. Prospective study of safety, patient satisfaction and leg ulcer healing following saphenous and subfascial endoscopic perforator surgery. *Br J Surg.* 2000;87:86-91.
 419. Nesbitt C, Eiffel RK, Coyne P, Badri H, Bhattacharya V, Stansby G. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy *versus* conventional surgery for great saphenous vein varices. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10).
 420. Neuman J, Korenstein D, Ross JR, Salomeh Keyhani S Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. *BMJ* 2011; 343: d5621.
 421. Neumann MH. Minimally invasive techniques in the treatment of saphenous varicose veins. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:110-9.
 422. Neumann MHA: Compression therapy with medical elastic stockings for venous diseases. *Dermatol.Surg.* 1998; 24:765-770.
 423. NeVille-Swensen M *et al.*, Outpatient Management of Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infection. *Journal of Pediatric Health care* (2011) 25, 308-315
 424. Nicholson T, Basile A. Pelvic Congestion Syndrome, Who Should We Treat and How? *Tech Vasc Interventional Rad* 2006; 9:19-23.
 425. Nicolaides A, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairois M, Carpentier P, *et al.* Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008;27:1-59
 426. Nicolaides AN, Abenhaim L, Åkeson H *et al.* Consensus Statement -The investigation of chronic venous insufficiency. *Circulation* 2000; 102, n. 20: 1-38.
 427. Nicolaides AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology* 2005;56(Suppl 1):11-9.
 428. Nijsten T, van den Bos RR, Goldman MP, Kockaert MA, Proebstle TM, Rabe E, Sadick NS, Weiss RA,
 429. Nikolovska S, Arsovski A, Damevska K, Gocev G, Pavlova L. Evaluation of two different intermittent pneumatic compression cycle settings in the healing of venous ulcers: a randomized trial. *Med Sci Monit* 2005;11:CR337-43
 430. Nishibe T, Kudo F, Flores J, Miyazaki K, Yasuda K. Femoral vein valve repair with angioscopy-assisted anterior valve sinus plication. Early results. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001;42:529-35.
 431. Nootheti PK, Cadag KM, Magpantay A, Goldman MP. Efficacy of graduated compression stockings for an additional 3 weeks after sclerotherapy treatment of reticular and telangiectatic leg veins. *Dermatol Surg* 2009; 35: 53-8.
 432. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Brar R, Moxey P, Black SA, Thompson MM, Loftus IM. A prospective double-blind randomized controlled trial of radiofrequency *versus* laser treatment of the great saphenous vein in patients with varicose veins. *Ann Surg.* 2011 Dec;254(6):876-81.
 433. Nwaejike N, Srodon PD, Kyriakides C. Endovenous laser ablation for the treatment of recurrent varicose vein disease--a single centre experience. *Int J Surg.* 2010;8:299-301.
 434. O'Donnell TF, Lau J. A systematic review of randomized controlled trials of wound dressings for chronic venous ulcers. *J Vasc Surg* 2006; 44: 118-25.
 435. O'Donnell TF. The role of perforators in chronic venous insufficiency. *Phlebology.* 2010; 25: 3-10.
 436. O'Donnell TJ Jr. Surgical treatment of incompetent perforating veins. In Bergan JJ, Kistner RL, eds, *Atlas of venous Surgery.* Philadelphia: W.B Saunders Company;1992:p. 111-24.
 437. O'Hare JL, Stephens J, Parkin D, Earnshaw JJ. Randomized clinical trial of different bandage regimens after foam sclerotherapy for varicose veins. *Br J Surg.* 2010 May;97(5):650-6.
 438. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Issue* 10, 2010.
 439. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. October 14, 2008
 440. O'Donnell jr TF. The present status of surgery of the superficial venous system in the management of venous ulcer and the evidence for the role of perforator interruption. *J Vasc Surg* 2008; 48: 1044-1052.
 441. O'Hare JL, Parkin D, Vandenbroeck CP, Earnshaw JJ. Mid term results of ultrasound guided foam sclerotherapy for complicated and uncomplicated varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:109-13.
 442. Obermayer A, Gostl K, Walli G, Benesch T. Chronic venous leg ulcers benefit from surgery: results from 173 legs. *J Vasc Surg* 2006; 44: 572-9.
 443. Ohgi S *et al.* Comparison of three exercises for evaluation of the calf muscle pump. *Phlebology* 1995; 10: 23-7.
 444. Opie JC. Monocusp-novel common femoral vein monocusp surgery uncorrectable chronic venous insufficiency with aplastic/dysplastic valves. *Phlebology* 2008;23:158-71.
 445. Ouvry P, Allaert FA, Desnos P, Hamel-Desnos C. Efficacy of Polidocanol Foam *versus* Liquid in Sclerotherapy of the Great Saphenous Vein: A Multicenter Randomised Controlled Trial with a 2-year Follow-up. *Eur J Vasc Surg* 2008; 36: 366-70.

446. Ouvry P. Le Teleangiectasie. In: Bilancini S, Lucchi M. Le varici nella pratica quotidiana. Torino: Minerva Medica 1991, pp. 189-202.
447. Padberg FT Jr, Pappas PJ, Araki CT, Back TL, Hobson RW 2nd. Hemodynamic and clinical improvement after superficial vein ablation in primary combined venous insufficiency with ulceration. *J Vasc Surg*. 1996;24:711-8
448. Padberg FT, Johnston MV, Sisto AS Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: A randomized trial. *J Vasc Surg* 2004; 39: 79-87.
449. Palfreyman SSJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressing for healing venous leg ulcers. *Cochrane Issue* 1, 2010.
450. Palm MD, Guiha IC, Goldman MP. Foam sclerotherapy for reticular veins and non truncular veins of legs: a retrospective review of outcomes and adverse effects. *Dermatol Surg* 2010; 36:1026-33.
451. Pandey V, Wolfe JHN, Moorty K, Munz Y, Jackson MJ, Darzi AW Technical skills continue to improve beyond surgical training. *J Vasc Surg* 2006; 43: 539-45.
452. Pang KH, Bate GR, Darvall KAL, Adam DJ, Bradbury AW. Healing and recurrence rates following ultrasound guided foam sclerotherapy of superficial venous reflux in patients with chronic venous ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 790-5.
453. Pannier F, Rabe E, Rits J, Kadiss A, Maurins U. Endovenous laser ablation of great saphenous veins using a 1470 nm diode laser and the radial fibre--follow-up after six months. *Phlebology*. 2011;26:35-9.
454. Pappas P, Lal BK, Padberg Jr FT, Zickler RW, Duran WN. Pathogenesis of varicose veins and cellular pathophysiology of chronic venous insufficiency. In: Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders: guidelines of the American venous Forum. 3rd ed. London, UK: Hodder Arnold; 2009. p. 56-69.
455. Parés JO, Juan J, Tellez R *et al.* Varicose Vein Surgery Stripping *Versus* the CHIVA Method: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2010; 251: 624-31.
456. Parsi K, Exner T, Ma DD, Joseph JE. *In vitro* effects of detergent sclerosants on fibrinolytic enzymes and inhibitors. *Thromb Res* 2010;126:328-36.
457. Parsi K. Catheter-directed sclerotherapy *Phlebology* 2009; 24: 98-107.
458. Parsi K. Paradoxical embolism, stroke and sclerotherapy. *Phlebology* 2012; 27: 147-67.
459. Parsi K. Venous gas embolism during foam sclerotherapy of saphenous veins despite recommended treatment modifications *Phlebology* 2011; 26: 140-7.
460. Partsch H, Clark M, Bassez S *et al.* Measurement of lower leg compression *in vivo*: recommendations for the performance of measurements of interface pressure and stiffness. *Derm Surg* 2006;32:224-233.
461. Partsch H, Clark M, Mosti G, *et al.* Classification of compression bandages: practical aspects. *Dermatol Surg*. 2008 May;34(5):600-9.
462. Partsch H, Flour M, Coleridge Smith P, Benigni JP, Cornu-Thénard A, Delis K, Gniadecka M, Mariani F, Mosti G, Neumann HAM, Rabe E, Schuren J, Uhl JF. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease. Consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspice of the IUP. *Int. Angiol.* 2008;27,3,193-219
463. Partsch H, Mosti G. Comparison of three portable instruments to measure compression pressure. *Int Angiol.* 2010 Oct;29(5):426-30
464. Partsch H. [2] The use of pressure change on standing as a surrogate measure of the stiffness of a compression bandage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:415-421).
465. Partsch H. Rationale for compression in leg ulcers with mixed arterial and venous aetiology. *EWMA Journal* 2010;10:5-8.
466. Partsch H. The static stiffness index: a simple method to assess the elastic property of compression material *in vivo*. *Derm Surg* 2005;31:625-630.
467. Partsch H. Understanding the pathophysiological effects of compression EWMA Position Document - Medical Education Partnership LTD, 2003; pag 2-4
468. Passariello F: MEV analysis and reservoir effect. *Acta Phlebol* 2008; 9: 109-13
469. Passariello F. Sclerosing foam and patent foramen ovale. The final report. In: Word Congress of the International Union of Phlebology; 2007 Jun 18-20; Kyoto, Japan. *Int Angiol* 2007; 26: 87.
470. Peden E, Lumsden A. Radiofrequency ablation of incompetent perforator veins. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2007;19:73-7.
471. Pereira de Godoy JM, Guerreiro de Godoy MF. Evaluation of the prevalence of concomitant idiopathic cyclic edema and cellulite. *Int J Med Sci* 2011; 8: 453-455
472. Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, Cunningham MJ, Edmonds JL, Hoffer FA and Egbert MA. Lymphatic malformations: Review of current treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142: 795-803
473. Perrin M, Guex JJ, Ruckley CV, dePalma RG, Royle P and the REVAS group. Recurrent varices after surgery (REVAS), a consensus document. *Cardiovascular Surgery* 2000;8:233-45.
474. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:117-25.
475. Perrin M. Reconstructive surgery for deep venous reflux. A report on 144 cases. *Cardiovasc Surg* 2000;8:246-55.
476. Peterson JD, Goldman MP, Weiss RA, Duffy DM, Fabi SG, Weiss MA, Guiha I. Treatment of Reticular and Telangiectatic Leg Veins: Double-Blind, Prospective Comparative Trial of Polidocanol and Hypertonic Saline. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1-9.
477. Pistor M. What is mesotherapy? *Chir Dent Fr.* 1976;46:59-60.
478. Pistorius M-A Chronic Venous Insufficiency: The Genetic Influence. *Angiology* 2003; 54 (Suppl. 1): 5-12.
479. Pittaluga P, Chastanet S, Locret T, Rousset O. Retrospective evaluation of the need of a surgery at the groin for the surgical treatment of varicose vein. *J Vasc Surg* 2010;51:1442-50.
480. Pittaluga P, Chastanet S, Locret T, Barbe R. The effect of isolated phlebectomy on reflux and diameter of the great saphenous vein: a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40:122-8.
481. Pittaluga P, Chastanet S, Rea B, Barbe R. Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein. *J Vasc Surg.* 2009;50:107-18.
482. Plagnol P, Diard N, Dassain M. Restauration valvulaire veineuse profonde par autovalve dans les syndromes de reflux post-phlébitique. *Angéologie* 1999;51:21-5.
483. Plutarco: Vite parallele. Alessandro-Cesare. BUR Biblioteca Univ. Rizzoli 2001.
484. Powers JG, Phillips TJ Sporty Compression Stocks: To Wear or Not to Wear ? *Arch Dermatol* 2012; 148: 656-7.
485. Proebstle TM, Alm J, Göckeritz O, Wenzel C, Noppeney T, Lebard C, Pichot O, Sessa C, Creton D European Closure Fast Clinical Study Group. Three-year European follow-up of endovenous radiofrequency-powered segmental thermal ablation of the great saphenous vein with or without treatment of calf varicosities. *J Vasc Surg* 2011;54:146-52.
486. Proebstle TM, Herdemann S. Early results and feasibility of incompetent perforator vein ablation by endovenous laser treatment. *Dermatol Surg.* 2007;33:162-8.
487. Proebstle TM, Vago B, Alm J, Göckeritz O, Lebard C, Pichot O. Treatment of the incompetent great saphenous vein by endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation: first clinical experience. *J Vasc Surg.* 2008;47:151-156.
488. Qi LH, Kang LP, Zhang JP, Shi N, Zhang M, Wu TM. Antifibrotic effects of genistein and quercetin *in vitro*. *Yao Xue Xue Bao.* 2001;36(9):648-51.
489. Quaba A Teleangiectasia: Is treatment worthwhile and who should pay ? In Ruckley CV, Fowkes FGR, Bradbury AW Eds, *Venous Disease.* Springer. London 1999: 161-73.
490. Rabe E, Otto J, Schliephake D, Pannier F. Efficacy and Safety of Great Saphenous Vein Sclerotherapy Using Standardised Polidoca-

- not Foam (ESAF): A Randomised Controlled Multicentre Clinical Trial. *Eur J Endovasc Vasc Surg* 2008; 35: 238-45.
491. Rabe E, Pannier F, Gerlach H, Breu FX, Guggenbichler S, Wolmann JC. Leitlinie Sklerosierungsbehandlung der Varikose Phlebologie 2008; 37: 27-34.
 492. Rabe E, Pannier-Fisher F, Bromen K, Shuldt k, Stang A, Poncar C, *et al.*. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie* 2003;32:1-4
 493. Rabe E, Schliephake D, Otto J, Breu FX, Pannier F. Sclerotherapy of teleangiectases and reticular veins: a double-blind, randomized comparative clinical trial of polidocanol, sodium tetradecylsulphate and isotonic saline (EASI study). *Phlebologie* 2010;25:124-31.
 494. Raffetto JD, Khalil RA "Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease". *Biochem. Pharmacol.* 2008; 75(2): 346-359
 495. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebologie* 2008;23:85-98.
 496. Raj TB, Goddard M, Makin GS: How long do compression bandages maintain their pressure during ambulatory treatment of varicose veins ? *Br.J.Surg.* 1980, 67, 122-4.
 497. Raj TB, Makin GS: A random controlled trial of two forms of compression bandaging in outpatient sclerotherapy of varicose veins. *J.Surg.Res.* 1981, 31, 440.
 498. Raju S, Darcey R, Neglén P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *J Vasc Surg.* 2010;51:401-8.
 499. Raju S, Fredericks R, Neglen P, Bass JD. Durability of venous valve reconstruction for primary and post-thrombotic reflux. *J Vasc Surg* 1996; 23:357-67
 500. Raju S, Neglen P. High prevalence of non thrombotic iliac vein lesions in chronic venous disease: a permissive role in pathogenicity. *J Vasc Surg* 2006;44:136-44.
 501. RAL: Deutsches Institut für Gutesicherung und Kennzeichnung E.V: Medical Compression Hosiery Quality Assurance RAL-GZ 387. Edition September 2002
 502. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaidis A, Jaeger K, Carpentier P, Cappelli R, Forconi S. Venous-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution . *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 33 (2005) 309-319.
 503. Ramelet AA, Parmentier L. Delayed Nicolau's Livedoid Dermatitis after Ultrasound-Guided Sclerotherapy. *Dermatol Surg* 2010; 36: 155-8.
 504. Ramelet AA, Perrin M, Kern P, Bounameaux H *Phlebologie*. Elsevier-Masson SA, 5th Ed 2008; cap.15, Lifestyle, physiotherapy, prevention: 269-83.
 505. Ransohoff DF, Pignone M, Sox HC How to decide whether a clinical practice guideline is trustworthy. *JAMA* 2013; 309 (2):139-40.
 506. Rao J, Wildmore JK, Goldman MP. Double-blind prospective comparative trial between foamed and liquid polidocanol and sodium tetradecylsulphate in the treatment of varicose and teleangiectatic leg veins. *Dermatol Surg* 2005;31:631-5.
 507. Raskob Gary E. and Comerota Anthony J., Kearon Clive, Kahn Susan R., Agnelli Giancarlo, Goldhaber Samuel. *Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical. Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest 2008;133:454-545
 508. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklof B Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011;98:1079-87.
 509. Rastogi N, Kabutey N, Kim D. Incapacitating Congestion Syndrome in a Patient With a History of May-Thurner Syndrome and Left Ovarian Vein Embolization. *Ann Vasc Surg* 2012; 26:732e7-732.e11.
 510. Rathbun S, Norris A, Stoner J. Efficacy and safety of endovenous foam sclerotherapy: meta-analysis for treatment of venous disorders. *Phlebologie*. 2012; 27: 105-17.
 511. Reich-Schupke S, Murmann F, Altmeyer P Quality of life and patient's view of compression therapy. *Int Angiol* 2009; 28: 385-93.
 512. Reich-Schupke S, Weyer K, Altmeyer P, Stücker M: Treatment of varicose tributaries with sclerotherapy with polidocanol 0.5% foam. *Vasa* 2010; 39:169-74.
 513. Rhodes JM, Gloviczki P, Canton L, Heaser TV, Rooke TW. Endoscopic perforator vein division with ablation of superficial reflux improves venous hemodynamics. *J Vasc Surg.*1998; 28:839-47.
 514. Ricci M. : Disabilità e Linfedema . *La Linfologia Italiana*. Vol.1, 2006, 12-15.
 515. Ricci S, Georgiev M, Goldmann MP. *Ambulatory Phlebectomy*. Mosby-Year Book, St.Louis, Missouri 1995 (1st ed, Ed P.R.Comm, Bologna 1999).
 516. Riccioni C, Sarcinella R, Liguori M *et al.*. Riabilitazione vascolare nel paziente flebopatico: nostra esperienza. *Boll. S.M.O.R.R.L.* 2008; n.31: 5-6.
 517. Roberts VC, Sabri S, Pietroni MC, Gurewich V, Cotton LT Passive Flexion and Femoral Vein Flow: A Study Using a Motorized Foot Mover. *Br Med J* 1971; 3: 78-81.
 518. Roberts JR, Walters GK, Zenilman ME, Jones CE. Groin lymphorrhea complicating revascularization involving the femoral vessels. *Am J Surg* 1993;165:341-4.
 519. Roka F, Binder M, Bohler-Sommeregge K. Mid-term recurrence rate of incompetent perforating veins after combined superficial vein surgery and subfascial endoscopic perforating vein surgery. *J Vasc Surg* 2006;44:359-63.
 520. Rosales A, Slagsvold CE, Kroese AJ, Strandén E, Risum O, Jørgensen JJ. External venous valvuloplasty (EVVp) in patients with primary chronic venous insufficiency (PVCI). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:570-6.
 521. Rose PT, Morgan M. Histological changes associated with mesotherapy for fat dissolution. *J Cosmet Laser Ther* 2005;7:17-9.
 522. Rotunda AM, Avram MM, Avram AS. Cellulite: Is there a role for injectables? *J Cosmet Laser Ther.* 2005 Dec;7(3-4):147-54.
 523. Rotunda AM, Kolodney MS. Mesotherapy and phosphatidylcholine injections: historical clarification and review. *Dermatol Surg.* 2006 ;32(4):465-80.
 524. Rudström H, Björck M, Bergqvist D Iatrogenic vascular injuries in varicose vein surgery: a systematic review. *World J Surg* 2007; 31: 228-33.
 525. Rutherford EE, Kanifard B, Cook SJ *et al.*. Incompetent perforating veins are associated with recurrent varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:458-60
 526. S. Michelini, A. Failla, G. Moneta, M. Cardone, L. Michelotti, V. Zinicola, V. Rubegni: Linee guida e protocolli diagnostico-terapeutici nel linfedema; *Eur. Med. Phys.* 2008;44(Suppl. 1 to No. 3)
 527. Sachdev M, Hameed S, Mysore V. Nonablative lasers and nonlaser systems in dermatology: current status. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 May-Jun;77(3):380-8.
 528. Sackett DL *et al.* Evidence-based medicine: how to practice and teach ebm. Churchill-Livingstone, London, 1996.
 529. Sadick NS, Urmacher C. Estrogen and progesterone receptors: their role in postsclerotherapy angiogenesis telangiectatic matting (TM). *Dermatol Surg* 1999;25:539-43.
 530. Sadick NS. Choosing the appropriate sclerosing concentration for vessel diameter. *Dermatol Surg* 2010;36(Suppl.2):982.
 531. Sam RC, Silverman SH, Bradbury A. Review. Incidence of saphenous nerve injury. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 113-20.
 532. Sarcinella R, Oliva E. Insufficienza veno-linfatica: terapia fisicorriabilitativa. In Tondi P ed, *Patologie del sistema venoso e linfatico*. Ed Verduci, Roma 2013: 275-84.
 533. Sarvananthan T, Shepherd AC, Willenberg T, Davies AH: Neurological complications of sclerotherapy for varicose veins. *J Vasc Surg* 2012; 55: 243-51.
 534. Sasaki GH, Oberg K, Tucker B, Gaston M. The effectiveness and

- safety of topical PhotoActiv phosphatidylcholine-based anti-cellulite gel and LED (red and near-infrared) light on Grade II-III thigh cellulite: a randomized, double-blinded study. *J Cosmet Laser Ther.* 2007 ;9(2):87-96.
535. Scalbert A, Williamsom G. Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenols. *J Nutr.* 2000; 130(8S Suppl):2073S-85S. Review.
536. Schul MW, Eaton T, Erdman B. Compression *versus* sclerotherapy for patients with isolated refluxing reticular veins and telangiectasia: a randomized trial comparing quality-of-life outcomes. *Phlebology* 2011; 26:148-56.
537. Schuller-Petrovi S, Pavlovi MD, Neuhold N, Brunner F, Wölkart G. Subcutaneous injection of liquid and foamed polidocanol: extravasation is not responsible for skin necrosis during reticular and spider vein sclerotherapy. *J Eu Acad Dermatol Venerol* 2011;25:983-6.
538. Schwarz T, von Hodenberg E, Furtwängler C, Rastan A, Zeller T, Neumann FJ. Endovenous laser ablation of varicose veins with the 1470-nm diode laser. *J Vasc Surg.* 2010;51:1474-8.
539. Scultetus AH, Villavicencio JL, Gillespie DL. The nutcracker syndrome: its role in the pelvic venous disorders. *J Vasc Surg* 2001; 34:812-9.
540. Sen B, Xie Z, Case N, Ma M, Rubin C, Rubin J. Mechanical strain inhibits adipogenesis in mesenchymal stem cells by stimulating a durable beta-catenin signal. *Endocrinology.* 2008 ;149(12):6065-75.
541. Serra R, Buffone G, de Francisicis A, Mastrangelo D, Vitagliano T, Greco M and de Francisicis S. Skin grafting followed by low-molecular-weight heparin long-term therapy in chronic venous leg ulcers. *Ann Vasc Surg.* 2012 Feb;26(2):190-7.
542. Serra R, Buffone G, Falcone D, Molinari M, Scaramuzzino M, Gallelli L and de Francisicis S. Chronic venous leg ulcers are associated with high levels of metalloproteinases-9 and Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin. *Wound Repair and Regeneration*, 2013 in press
543. Serra R, Buffone GL, deFranciscis A, Mastrangelo D, Molinari V, Montemurro R, deFranciscis S A Genetic Study of Chronic Venous Insufficiency. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 636-42.
544. Shadid N, Ceulen R, Nelemans P, Dirksen C, Veraart J, Schurink GW, van Neer P, Vd Kley J, de Haan E, Sommer A. Randomized clinical trial of ultrasound-guided foam sclerotherapy *versus* surgery for the incompetent great saphenous vein. *Br J Surg.* 2012; 99: 1062-70.
545. Shingler S, Robertson L, Boghossian S, Stewart M. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11.
546. Shoham N, Gefen A. Mechanotransduction in adipocytes. *J Biomech.* 2012 ; 3;45(1):1-8.
547. Siliijander T *et al.*, Acute bacterial, nonnecrotizing cellulitis in Finland: Microbiological findings. *Clinical infectious Disease* 2008; 46:855-61
548. Siset-SIGO: Raccomandazioni Intersocietarie: statement condiviso tra le Società Italiana per lo studio dell' Emostasi e della Trombosi (Siset) e la Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (Sigo): <http://www.siset.org/>
549. Società Italiana di Diagnostica Vascolare SIDV-GIUV: Diagnosis of vascular diseases. Ultrasound investigations guidelines. *Int Angiol* 2012; 31(1):1-79.
550. Somjen M. Duplex Anatomy of telangiectasias as a guide to treatment. In: Goldman MP, Bergan JJ. Ambulatory treatment of venous disease. St Louis, Mosby 1996, pp. 29-35.
551. Sottiurai VS. Current surgical approaches to venous hypertension and valvular reflux. *Int J Angiol* 1996;5:49-54.
552. Sparavigna A, Guglielmini G, Togni S, Cristoni A, Maramaldi G. Evaluation of anti-cellulite efficacy: a topical cosmetic treatment for cellulite blemishes - a multifunctional formulation. *J Cosmet Sci.* 2011 ;62(3):305-16.
553. Spreafico G, Kabnick L, Berland TL, Cayne NS, Maldonado TS *et al.* Laser saphenous ablations in more than 1,000 limbs with long-term duplex examination follow-up. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 71-78.
554. Spreafico G, Piccioli A, Bernardi E, Giraldi E, Pavei P, Borgoni R, Ferrini M, Baccaglini U Six-year follow-up of endovenous laser ablation for great saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis* 2013;1:20-5.
555. Stamegna A La cellulite: basi fisiopatologiche e terapia di body contouring. Ed. Piccin, Padova, 2008.
556. STD Pharmaceutical Products Ltd. Prescribing Information March 2012.
557. Stefini S, Bazzana T *et al.* EXIT (Ex utero Intrapartum Treatment) in lymphatic malformations of the head and neck: discussion of three cases and proposal of an EXIT-TTP (Team Time Procedure) list. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012 Jan;76(1):20-7. Epub 2011 Nov 10
558. Stenger D, Hartmann M High ligation and vein stripping. The classic procedure. *Hautarzt* 2012; 63: 616-21.
559. Stick C, Jaeger H, Witzleb E Measurements of volume changes and venous pressure in the human lower leg during walking and running. *J Appl Physiol* 1992; 72: 2063-8.
560. Stillo F.: Dysplastic Aneurysm of the upper limbs *J Cardiovascular Surgery* 2012;53:177-8
561. Stuart WP, Adam DJ, Allan PL, Ruckley CV, Bradbury AW. Saphenous surgery does not correct perforator incompetence in the presence of deep venous reflux. *J Vasc Surg.* 1998;28:834-8.
562. Stücker M, Reich S, Hermes N, Altmeyer P: Safety and efficiency of perilesional sclerotherapy in leg ulcer patients with postthrombotic syndrome and/or oral anticoagulation with phenprocoumon. *JDDG* 2006; 4: 734-8.
563. Suga H, Araki J, Aoi N, Kato H, Higashino T, Yoshimura K Adipose tissue remodeling in lipedema: adipocyte death and concurrent regeneration. *J Cutan Pathol.* 2009;36(12):1293-8.
564. Swanton S, Reginald P. Medical management of chronic pelvic pain: the evidence. *Reviews in Gynaecological practice* 2004. 4 (1):65-70.
565. Swartz, M.N. Cellulitis. *N. Engl. J. Med.* 2004;350, 904-912.
566. Szolnok G, Nemes A, Gavallér H, Forster T, Kemény L: Lipedema is associated with increased aortic stiffness. *Lymphology.* 2012 ;45(2):71-9.
567. Szyszkowicz M, Porada E, Kaplan GG, Rowe BH. Ambient ozone and emergency department visits for cellulitis. *Int J Environ Res Public Health.* 2010 ;7(11):4078-88.
568. Taheri SA, Heffner R, Bodd T, Pollack LH. Five years experience with vein valve transplant. *World J Surg* 1986;10:935-7.
569. Tauber R, Schmid S, Horn T, Thalgott M, Heck M, Haller B, Kübler H, Autenrieth M, Retz M, Gschwend JE, Maurer T. Inguinal lymph node dissection: Epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012 Oct 26
570. Tawes RL, Barron ML, Coello AA, Joyce DH, Kolvenbach R. Optimal therapy for advanced chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 2003;37:545-51.
571. Teitelbaum SA, Burns JL, Kubota J, Matsuda H, Otto MJ, *et al.* Noninvasive body contouring by focused ultrasound: safety and efficacy of the Contour I device in a multicenter, controlled, clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 2007 ;120(3):779-89.
572. Tenbrook JA Jr, Iafrati MD, O'donnell TF Jr, Wolf MP, Hoffman SN *et al.* Systematic review of outcomes after surgical management of venous disease incorporating subfascial endoscopic perforator surgery. *Vasc Surg.* 2004;39:583-9
573. Terranova F, Berardesca E, Maibach H. Cellulite: nature and aetiopathogenesis, *International J Cosmetic Science* 2006; 28: 157-67.
574. Tesmann JP, Thierbach H, Dietrich A, Grimme H, Vogt T, Rass K. Radiofrequency induced thermotherapy (RFITT) of varicose veins compared to endovenous laser treatment (EVL): a non-randomized prospective study concentrating on occlusion rates, side-effects and clinical outcome. *Eur J Dermatol.* 2011 Nov-

- Dec;21(6):945-51.
575. Tessari L, Cavezzi A, Frullini A. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg* 2001; 27: 58-60.
 576. Theodorou SJ, Martin WJ. Laser Lipolysis With 924- and 975-nm Laser Diodes in the Lower Extremities. *Aesthetic Plast Surg*. 2013 Feb 13.
 577. Thibault P, Włodarczyk J. Postsclerotherapy hyperpigmentation. The role of serum ferritin levels and the effectiveness of treatment with copper vapor laser. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 47-52.
 578. Thomas S. The use of the Laplace equation in the calculation of sub-bandage pressure. *World Wide Wounds* 2002 (updated 2003).
 579. Thomson D Drainage lymphatique manuel et insuffisance veineuse chronique. *Kinesither Sci* 1994; 330: 13-6.
 580. Todd M.: Lipoedema: presentation and management. *Br J Community Nurs*. 2010;15(4):S10-6.
 581. Tondi P. Patologie del sistema venoso e linfatico. Verduci Editore. Roma 2013.
 582. Top S, Arveschoug AK, Fogh K. Do short-stretch bandages affect distal blood pressure in patients with mixed aetiology leg ulcers? *J Wound Care*. 2009;18:439-42.
 583. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, *et al.*. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009; 301: 831-41.
 584. Tripathi R, Sieunarine K, Abbas M, Durrani N. Deep venous valve reconstruction for non healing ulcers: techniques and results. *ANZ J Surg* 2004;74:34-9.
 585. Tufano A, Arturo C, Cimino E, Di Minno MN, Di Capua M, Cerbone AM, Di Minno G. Mesoglycan: clinical evidences for use in vascular diseases. *Int J Vasc Med*. 2010; Epub 2010 Aug 31.
 586. Ubbink DT, Westerbos SJ, Evans D, Land L, Vermeulen H. Topical negative pressure therapy for treating chronic wounds . *Cochrane on line*: Feb 16, 2011.
 587. Uhl J-F, Bertier C, PrevotEAU C, Gillot C La pompe veineuse plantaire: Anatomie et hypothèses physiologiques. *Phlébologie* 2009; 62: 9-18.
 588. Ulbricht CE, Basch EM. NATURAL STANDARD. Herb & Supplement Reference. Evidence-Based Clinical Reviews. Elsevier Mosby. 2005.
 589. Uncu H. Sclerotherapy: A study comparing polidocanol in foam and liquid form. *Phlebology* 2010; 25: 44-9.
 590. van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2009; 49:230-9.
 591. van Groenendaal L, van der Vliet A, Flinkenflögel L, Roovers EA, van Sterkenburg SMM, Reijnen MMPJ. Treatment of recurrent varicose veins of the gréat saphenous vein by conventional surgery and endovenous laser. *J Vasc Surg* 2009;50:1106-13.
 592. van Korlaar I, Vossen C, Rosendaal F, Cameron L, Bovill E, Kaptein A Quality of life in venous disease. *Thromb Haemost* 2003; 90: 27-35.
 593. Van Neer P , Kessels FG, Estourgie RJ, de Haan EF, Neumann MA, Veraart JC. Persistent reflux below the knee after stripping of the great saphenous vein. *J Vasc Surg*. 2009;50:831-4.
 594. Van Neer P, Veraart JCJM, Neumann H: Posterolateral thigh perforator varicosities in 12 patients: A normal deep venous system and successful treatment with ultrasound-guided sclerotherapy. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1346-52.
 595. van Neer PAFA, Kessels AGH, de Haan MW, Estourgie R, Veraart JCJM *et al.*. Residual varicose veins below the knee are not related to incompetent perforating veins. *J Vasc Surg* 2006;44:1051-4.
 596. van Rij AM, Chai J, Hill GB, Christie RA Incidence of deep vein thrombosis after varicose vein surgery. *Br J Surg* 2004; 91: 1582-5.
 597. Van Rij AM, Hill G, Gray C, Christie R, Macfarlane J, Thomson I. A prospective study of the fate of venous leg perforators after varicose vein surgery. *J Vasc Surg*. 2005;42:1156-62.
 598. van Rij AM, Jiang P, Solomon C, Christie RA, Hill GB. Recurrence after varicose vein surgery : A prospective long-term clinical study with duplex ultrasound scanning and air plethysmography. *J Vasc Surg* 2003; 38: 935-43.
 - van Rij, A.M., Jones, G.T., Hill, G.B., Jiang, P. Neovascularization and recurrent varicose veins: more histologic and ultrasound evidence. *J Vasc Surg* 2004;40: 296-302.
 599. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA *et al.* Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1387-96.
 600. Vercellio G, Baraldini V, Cipolat L, Coletti M.: Correction of venous hypertension in venous dysplasias. *Minerva Cardioangi.* 2002 Oct;50(5 Suppl 1):50-2
 601. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot Mn, Ubbink DT, Westerbos SJ. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Issues* 10, 2010.
 602. Villani T, Scarselli M, Pieri AS, Gatti M, Santini M Pasquetti P. Pharmacological treatment of mechanical edema: a randomized controlled trial about the effects of mesoglycan. *European J Physical and Rehabilitation Medicine* 2008; 45: 21-29.
 603. Viñas F Drenaggio linfatico manuale. Les Nouvelles esthétiques Red Ed, Como, 1993.
 604. Weissleder H, Brauer JW, Schuchhardt C, Herpertz U.:Value of functional lymphoscintigraphy and indirect lymphangiography in lipedema syndrome. *Z Lymphol*. 1995 ;19(2):38-41
 605. Whiteley MS, Holdstock JM, Price BA, Smith JJ, Gallagher TM. Radiofrequency ablations of refluxing great saphenous vein system, Giacomini veins, incompetent perforating veins using VNUS closure and TRLOP technique. *Phlebology* 2003;18:52
 606. Wittens CH, Pierik RG, van Urk H. The surgical treatment of incompetent perforating veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995;9:19-23.
 607. Wood JJ, Chant H, Laugharne M *et al.*. A prospective study of cutaneous nerve injury following long saphenous vein surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 654-8
 608. Wright D, Gobin JP, Bradbury AW *et al.*. Varisolve European Phase III Investigators Group. Varisolve® polidocanol microfoam compared with surgery or sclerotherapy in the management of varicose veins in the presence of trunk vein incompetence: European randomized controlled trial. *Phlebology* 2006; 21: 180-90.
 609. Wright DDI NHS and independent provision of varicose vein surgery: a rational basis for case selection. In Ruckley CV, Fowkes FGR, Bradbury AW Eds, *Venous Disease*. Springer, London 1999: 184-91.
 610. Yamaki T, Hamahata A, Soejima K, Kono T, Nozaki M, Sakurai H. Prospective Randomised Comparative Study of Visual Foam Sclerotherapy Alone or in Combination with Ultrasound-guided Foam Sclerotherapy for Treatment of Superficial Venous Insufficiency: Preliminary Report. *EJVES* 2012; 43: 343-7.
 611. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H *et al.*. Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations. *J Vasc Surg* 2008; 47: 578-84.
 612. Yamamoto T, Yoshimatsu H., Narushima M, Seki Y., Yamamoto N., Koshima I.:A modified side-to-end lymphaticovenular anastomosis. *Microsurgery*, Sept. 2012.
 613. Youn JI, Holcomb JD. Ablation efficiency and relative thermal confinement measurements using wavelengths 1,064, 1,320, and 1,444 nm for laser-assisted lipolysis. *Lasers Med Sci*. 2012 Apr 26.
 614. Zamboni P *et al.*. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs compression treatment: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 313-8
 615. Zarca C, Bailly C, Gachet G, Spini L. ClassMousse 1 study: compression hosiery and foam Sclerotherapy. *Phlébologie* 2012; 65: 11-20.
 616. Zhou Q *et al.*. Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncology* 2011; 47: 1105-1109 *Dermatol. Jul; 2008 144(7):861–867.*

APPENDICE**Appendice I****Algoritmi diagnostici dell'IVC**

Livelli di appropriatezza della diagnostica della MVC (IVC)

DIAGNOSTICA IVC

(Differenti classi cliniche CEAP)



I livello: ESAME CLINICO

(Anamnesi - Visita - Doppler CW)



II livello: ESAMI NON INVASIVI

(Eco[color]Doppler - Pletismografia)

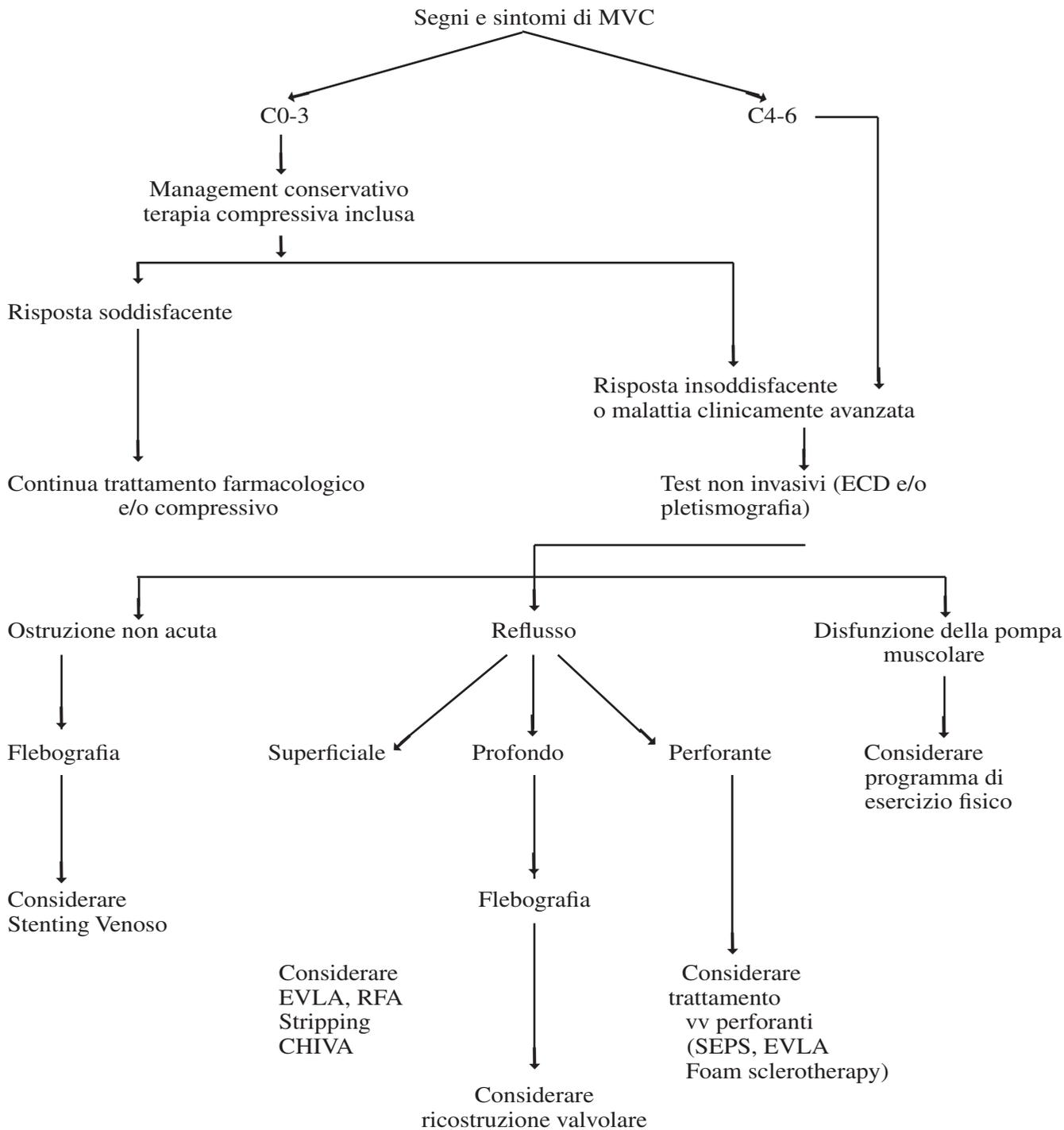


III livello: ESAMI INVASIVI

(Flebografia - Varicografia - Pressione Venosa)

Nicolaides AN, Abenhaim L, Agus GB, Allegra C, Andreozzi G et al. Investigation of Chronic Venous Insufficiency: A Consensus Statement. Circulation 2000;102,20:1-38.

Algoritmo clinico diagnostico-strumentale della MVC

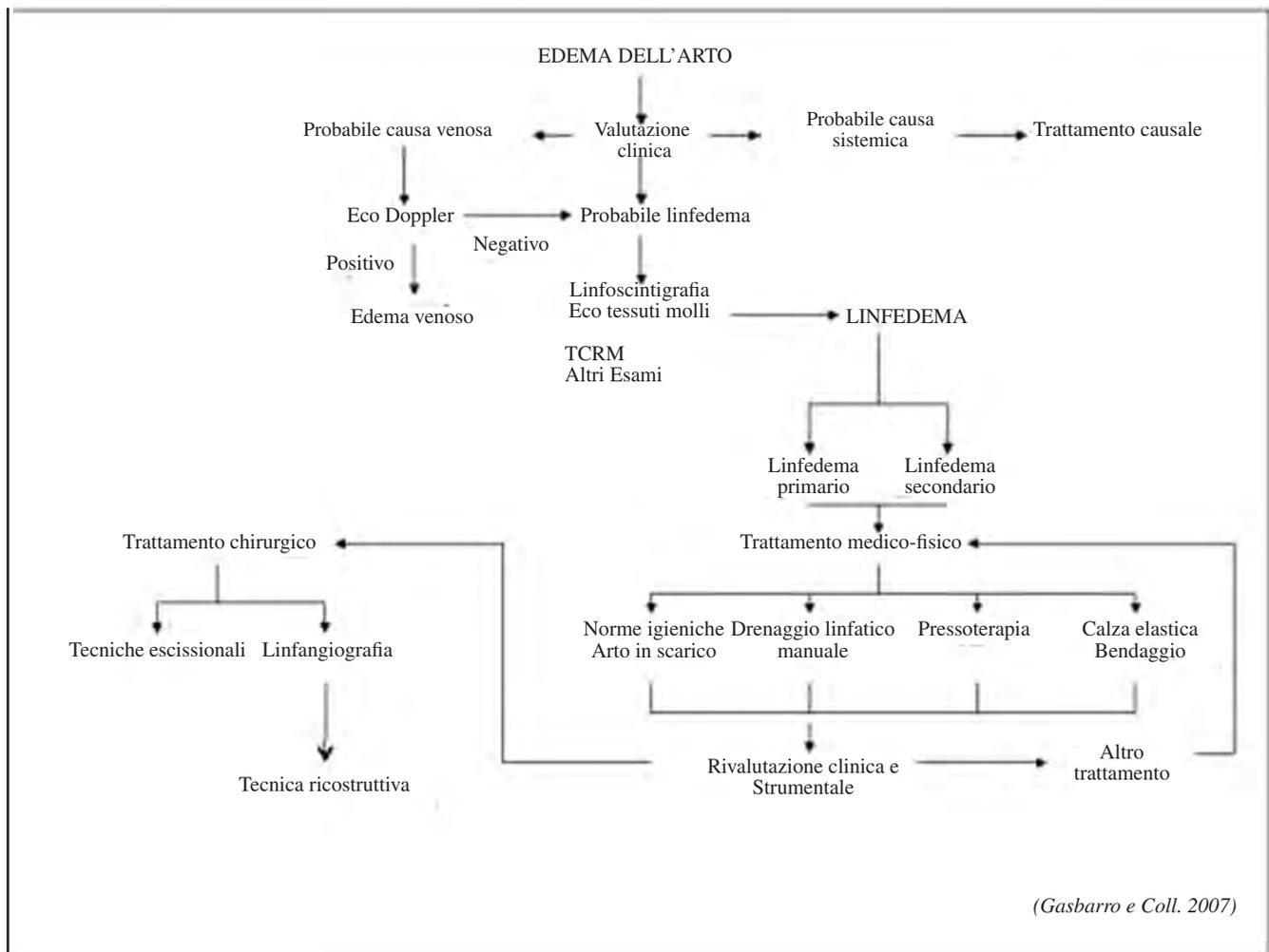


[modificato da Eberhardt RT, Raffetto JD, Circulation 2005;111:2398-2409]

Diagnosi differenziale tra lipoedema, linfedema e lipolinfedema/ linfolipoedema

	Lipoedema	Linfedema	Lipolinfedema Linfolipoedema
Monlaterale	No	Si	No
Bilaterale	Si	Possibile	Si
Bilaterale Simmetrico	Si	Raro	Raro
Bilaterale Asimmetrico	No	Frequente	Frequente
Piede	No	Interessato	Interessato
Segno di Stemmer	Negativo	Positivo	Positivo
Pieghe cutanee	Normali	Profonde	Profonde
Morbidezza	Si	No	Si
Ematomi spontanei	Si	No	Si
Erisipela	No	Si	Si
Angiosarcoma	No	Possibile	Possibile

Algoritmo diagnostico degli edemi degli arti inferiori



(Gasbarro e Coll. 2007)

APPENDICE 2

LINEE-GUIDA COLLEGIO ITALIANO di FLEBOLOGIA

REVISIONE 2013

TASK-FORCE: G. B. AGUS, C. ALLEGRA, G. ARPAIA, S. DE FRANCISCIS, V. GASBARRO

VADEMECUM SUL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

A CURA DI: G. ARPAIA, G. PALARETI, R. PESAVENTO

Hanno collaborato alla stesura dei vari capitoli:

Antignani P. L., Arpaia G., Grandone E., Imberti D., Palareti G., Pesavento R., Piovella C., Pomero F., Verso M.

Premessa generale

La definizione di patologia è importante. Terminologie quali tromboflebite e flebotrombosi devono essere considerate oramai desuete e confondenti. La definizione di malattia venosa acuta, meglio esplicitata in quella di TEV, ormai affermata internazionalmente, ben raccorda l'evento acuto alla condizione causale più comune della flebologia: la stasi venosa, condizione cronica estremamente comune nell'uomo e causa latente di malattia venosa. L'evento TEV diviene acuto in determinate circostanze. In questa ottica è determinante riposizionare l'importanza di ciascun singolo fattore della triade di Virchow (stasi venosa, alterazione parietale, alterazioni della coagulazione), tra le più importanti acquisizioni della ricerca nella storia della medicina.

Numerose e solide evidenze giustificano l'attuale inquadramento unitario delle diverse manifestazioni cliniche di trombosi nel sistema circolatorio venoso con specifiche denominazioni: trombosi venosa profonda (TVP), embolia polmonare (EP), trombosi venosa superficiale (TVS) – affezione non sempre benigna come spesso creduto, compresa la non rara evenienza di TVS insorta su vene sane (chimica, post-traumatica, ecc) –, viscerale o in sedi atipiche, sindrome post-trombotica (SPT), quali espressioni specifiche di una unica malattia TEV. Le vecchie definizioni non dovrebbero più essere usate.

Questa appendice è stata pensata esclusivamente come fonte di informazione generale e come stru-

mento di ausilio al medico, le raccomandazioni proposte non hanno valore di protocollo diagnostico-terapeutico e non sostituiscono l'attività professionale di consulenza e cura dei pazienti.

Le raccomandazioni proposte hanno inoltre valore generale e non possono sostituire il giudizio clinico del medico nel singolo paziente. In casi selezionati ed ad insindacabile giudizio del medico, da questi suggerimenti potrebbe essere necessario derogare perché ciò costituisce il migliore interesse per il paziente. Questa analisi può non essere completa o accurata poiché non è possibile implementare nel processo di revisione della letteratura quelle evidenze scientifiche che sono state pubblicate troppo recentemente.

LA DIAGNOSTICA STRUMENTALE CON ULTRASUONI NELLA TROMBOSI VENOSA

L'eco (color) doppler (ECD) è considerato l'esame di primo livello nella diagnosi strumentale di trombosi venosa profonda. Il limite è rappresentato essenzialmente dal fatto che è un esame operatore dipendente e che richiede quindi una esperienza adeguata per poter raggiungere gradi di accuratezza diagnostica accettabili. Inoltre vi sono segmenti venosi difficilmente esplorabili, come i vasi addominali per i quali spesso è richiesta una valutazione complementare di terzo livello con angio-RM o angio-TC.

Nella pratica clinica per i pazienti con sospetta

TVP degli arti inferiori vengono correntemente utilizzate due procedure diagnostiche con ultrasuoni: la prima basata sulla sola compressione del vaso con la sonda (CUS) limitata agli assi venosi prossimali, che in caso di negatività prevede la ripetizione dell'indagine a distanza di una settimana; la seconda estesa anche ai vasi venosi sottopoplitei con l'integrazione della funzione emodinamica Doppler che permette la diagnosi anche delle trombosi venose distali in un solo tempo e non richiede verifiche a distanza (Bernardi, 2008; Crisp, 2010; Guidelines SIDV-GIUV 2012). Entrambe le metodiche consentono di visualizzare direttamente il trombo identificandone la sede, le caratteristiche e l'estensione (Benedetti-Valentini, 2007). Le due metodiche sono riconosciute nella pratica clinica e dalla recente letteratura come ugualmente efficaci e sicure (Guidelines SIDV 2012; Shannon, CHEST 2012). Tuttavia, seppur più semplice da eseguire, la prima (CUS) richiede maggiore organizzazione per la necessità di essere ripetuta dopo una settimana in un gran numero di soggetti (Yamaki, 2009); la seconda richiede operatori esperti e apparecchiature adeguate (Seidel, 2008).

L'avvento di apparecchiature ECD ad alta risoluzione ha permesso una buona visualizzazione delle vene sottopoplitee. Anche se non sono stati fatti studi sulla sensibilità della diagnosi US di trombosi isolata del polpaccio è stato recentemente dimostrato che per i pazienti sottoposti ad uno studio completo del sistema venoso con ECD e che sia risultato negativo è corretto e sicuro non somministrare terapia anticoagulante (Palareti, 2008). Lo studio completo di tutte le vene dell'arto inferiore si basa sulla combinazione delle manovre di compressione del vaso in esame e dell'estensione dello studio a tutto l'asse venoso (Guidelines SIDV 2012).

Le vene tibiali anteriori possono essere escluse dallo studio in quanto sono soggette a trombosi isolata solo raramente, tuttavia l'indagine ultrasonografica deve essere completa e bilaterale, soprattutto quando rivolta a pazienti asintomatici. (Parisi, 2009; Cosmi, 2011; Guidelines SIDV 2012).

L'assenza di echi patologici endoluminali riferibili a TVP degli assi venosi degli arti inferiori e la risposta negativa alle manovre di compressione non consente di escludere trombosi più prossimali (assi iliaci, vena cava inferiore); pertanto risulta importante la valutazione emodinamica (Doppler Pulsato, Color) che rivelerà, in caso di TVP iliaca o cavale, perdita della normale fascicità del flusso con gli atti

del respiro con rilievo quindi di flusso continuo e ridotto e mancato incremento del flusso alle manovre di compressione distale monolaterali (TVP iliaca monolaterale) o bilaterali (TVP v. cava inferiore) (Guidelines SIDV-GIUV 2012).

Gli assi iliaci e la vena cava inferiore non sono sempre esplorabili con gli ultrasuoni ed in particolare la CUS è scarsamente applicabile (soma, meteorismo); il modulo colore può aiutare a perfezionare la diagnosi ma nei casi incerti è necessario ricorrere alle altre metodiche di indagine come l'angio TC e l'angio RM. (Reed, 2009).

L'ECD rappresenta la metodica di scelta anche per le recidive trombotiche ispiaterali anche se vincolata dalla necessità di poter avere un'analoga indagine precedente con la misurazione del trombo residuo (Guidelines SIDV-GIUV 2012). Un incremento del diametro della vena in esame ≥ 4 mm rispetto ad un'indagine precedente risulta un metodo molto accurato per la diagnosi di recidiva (specificità 100%), anche se soggetta a differenze interosservatore, dipendenti anche dalla qualità dell'apparecchio utilizzato e, quindi, dalla definizione dell'immagine su cui viene effettuata la misurazione (Shannon, CHEST 2012).

In caso di sospetto di trombosi venosa superficiale lo studio ECD andrà eseguito in modo esteso su tutto l'asse venoso con particolare attenzione alla valutazione della giunzione safeno femorale e safeno poplitea. Qualora si identifichi un trombo entro i 5 centimetri dalla giunzione, si dovrà considerare la trombosi come una trombosi profonda dal punto di vista terapeutico e come tale va trattata (Guidelines SIDV 2012).

Raccomandazioni

La diagnosi di trombosi venosa profonda si effettua con l'eco(color)Doppler.

Grado A Ib

La manovra di compressione ultrasonora per la identificazione di una trombosi venosa profonda è l'unica validata a livello internazionale, ma non esime dallo studio completo dell'asse venoso.

Grado A Ib

Lo studio della trombosi venosa superficiale si effettua con l'eco-color Doppler

Grado A Ib

Il Doppler CW e le metodiche pletismografiche non hanno un ruolo nella diagnostica delle trombosi venose.

Grado E

TABELLA I. — *Alterazioni trombofiliche.**Alterazioni congenite:*

- difetto di antitrombina
- difetto di proteina C
- difetto di proteina S
- resistenza alla proteina C attivata (quasi sempre espressione fenotipica della presenza del fattore V Leiden)
- mutazione (G1691A) fattore V Leiden
- mutazione G20210A della protrombina

Alterazioni acquisite:

- Lupus Anticoagulant (LAC) e anticorpi antifosfolipidi

La flebografia e la pletismografia non hanno una valida indicazione nella diagnostica della trombosi venosa e sono utili solo a scopo di ricerca.

Grado E

**TROMBOFILIE CONGENITE:
QUANDO CERCARLE?
CAMBIANO L'ATTEGGIAMENTO
TERAPEUTICO O PROFILATTICO?**

Le alterazioni trombofiliche

Per trombofilia si intende un' aumentata tendenza al tromboembolismo venoso (TEV) dovuta alla presenza di condizioni predisponenti che possono essere congenite o acquisite. Le alterazioni trombofiliche clinicamente rilevanti e che, qualora l'indagine sia indicata, devono essere ricercate sono elencate nella Tabella I. I difetti degli inibitori naturali (antitrombina, proteina C ed S) sono molto rari, ma con importante penetranza clinica pro-trombotica (presenti nell'1%-5% dei pazienti con TEV). La mutazione fattore V Leiden ha una prevalenza variabile nelle diverse etnie; nel nostro paese è presente in circa il 4% della popolazione generale. I portatori eterozigoti hanno un rischio di TEV aumentato di 3-7 volte, e gli omozigoti di oltre 80 volte; il rischio aumenta sinergicamente in presenza di altri fattori quali i contraccettivi orali, la gravidanza, la presenza di difetto di proteina S (Greinacher, 2006). La mutazione della protrombina è seconda per prevalenza (2%-3% della popolazione) e si trova nel 6%-8% dei pazienti con TEV.

Le alterazioni acquisite sono rappresentate dalla presenza del fenomeno "lupus anticoagulant" (LAC), e da livelli elevati degli anticorpi antifosfolipidi anticardiolipina e anti-beta2-glicoproteina-1. La presenza di una o più delle alterazioni ematiche

sudette in un paziente con clinica positiva per complicanze trombotiche venose o arteriose o per patologia della gravidanza viene definita col termine di "Sindrome da anticorpi antifosfolipidi". La diagnosi di laboratorio di queste alterazioni e il management di pazienti affetti presentano ancora aspetti discussi e complessi (Warkentin, 2003).

Chi esaminare e a quale scopo

Le circostanze cliniche che possono orientare all'esecuzione dei test per trombofilia sono relative a : a) pazienti che hanno sofferto di TEV; b) soggetti asintomatici con storia familiare di TEV; c) altre situazioni cliniche, tra le quali in particolare donne con pregresse patologie della gravidanza . In ogni caso occorre ribadire che indagini in soggetti non selezionati non sono affatto indicate e che le linee-guida recenti raccomandano di eseguire i test per trombofilia solo in popolazioni selezionate di pazienti (Pouplard, 2007). Questa impostazione deriva dalla consapevolezza che la presenza o meno di un'alterazione trombofilica non condiziona l'intervento profilattico o terapeutico nella maggior parte delle condizioni cliniche; in particolare non influenza la condotta terapeutica anticoagulante di pazienti con TEV acuta, così come, nella maggioranza dei pazienti, la durata della terapia anticoagulante per la profilassi secondaria del TEV.

Rappresentanti dei Centri Trombosi attivi nell'Emilia-Romagna hanno concordato un documento di indirizzo a questo proposito che è stato recepito ufficialmente dalla Regione Emilia-Romagna (Determinazione n° 15584 del 29/11/2011) (vedi Tabella II).

Quando (e dove) eseguire i test

Numerosi fattori possono influenzare i risultati delle indagini di laboratorio per trombofilia (ovviamente ad eccezione dei test genetici). In particolare, molto influenzante è la vicinanza con eventi trombotici, sia per un eventuale consumo che per l'effetto dei trattamenti, specie anticoagulanti. Pure molto rilevante è l'effetto di una condizione di gravidanza o del trattamento ormonale, contraccettivo o sostitutivo. Si può schematizzare dicendo che l'indagine per trombofilia non deve di norma essere effettuata: durante la fase acuta di un evento trombotico, sia venoso che arterioso; durante terapie anticoagulanti;

TABELLA II. — *Test per trombofilia.*

SOGGETTI NEI QUALI E' INDICATO ESEGUIRE I TEST PER TROMBOFILIA

A) Soggetti sintomatici per pregressa patologia trombotica :

- Con uno o più precedenti episodi di TEV idiopatica o avvenuta dopo stimoli di modesta entità (specie se occorsi ad età < 50 anni)
- Uno o più precedenti episodi di TEV e dimostrata familiarità per TEV
- Con più precedenti episodi di trombosi venose superficiali su vena sana
- Con trombosi venose in sedi non usuali (ad esclusione delle occlusioni venose retiniche); in questi casi si suggerisce anche di escludere le condizioni ematologiche congenite [es. Jak2 (V617F)] o acquisite che possono avere un ruolo causale/favorente
- Con necrosi cutanea indotta da anticoagulanti orali
- Con porpora fulminante neonatale
- In soggetti con patologia arteriosa a comparsa in età inferiore a 55 anni la ricerca delle alterazioni trombofiliche dovrebbe essere limitata a: ricerca del LAC, dosaggio degli anticorpi antifosfolipidi e dell'omocisteina (fattore di rischio per aterosclerosi)
- In soggetti di età inferiore a 55 anni con pregresso ictus e TIA secondario alla presenza di forame ovale pervio

B) Donne con pregressa patologia della gravidanza

- Aborti ricorrenti
- Morte endouterina fetale (MEF)
- Pre-eclampsia
- HELLP Syndrome
- Abruptio placentae
- Ritardo di crescita fetale

C) Soggetti asintomatici

L'esecuzione della ricerca va limitata ai seguenti soggetti prima dell'esposizione a situazioni a rischio trombotico particolare (es. terapia ormonale e gravidanza):

- Storia familiare chiaramente positiva per tromboembolia venosa
- Familiare di 1° grado di un soggetto portatore di alterazione trombofilica congenita accertata

In considerazione a) dell'alta prevalenza di alcune alterazioni con conseguente possibilità di difetti plurimi, e b) del fatto che il rischio nel singolo soggetto aumenta per la possibile presenza di più difetti, si raccomanda di eseguire nei soggetti del gruppo C l'indagine relativa non solo al difetto già diagnosticato nei famigliari, ma l'indagine completa (Tavola 11).

NB Il contenuto della Tabella 10 è ricavato, con piccole modifiche, dal documento: "Raccomandazioni per la ricerca delle alterazioni trombofiliche" della Regione Emilia-Romagna (Determinazione n° 15584 del 29/11/2011)

durante trattamenti ormonali (contraccettivi o sostitutivi), in questi casi il trattamento deve essere sospeso almeno un mese prima di eseguire i test; in corso di gravidanza.

Si raccomanda quindi di eseguire i test a distanza di almeno 3 mesi da eventi trombotici acuti e dopo definitiva o temporanea sospensione di trattamenti anticoagulanti (da almeno 30 giorni nel caso di anti-vitamina K e da almeno 48 ore se eparina o derivati); un trattamento antiaggregante non controindica l'indagine.

L'esecuzione di queste indagini coinvolge importanti problemi di standardizzazione della fase preanalitica e analitica, in relazione alla scelta dei metodi e qualità della realizzazione dei test, e interpretazione dei risultati, che possono essere oggetto di rilevanti interferenze. Per tutti questi motivi è raccomandabile che l'indagine sia effettuata in centri dotati delle capacità professionali e organizzative e di esperienza tali da garantire un'elevata qualità globale dell'attività diagnostica. Questa attività deve includere, tra l'altro, una adeguata raccolta anamnestica personale e familiare, fornire

una relazione /commento con esplicita interpretazione dei risultati finali dell'indagine e un adeguato counselling per informare il paziente, i suoi familiari portatori del difetto (anche se asintomatici), il medico di medicina generale e/o lo specialista che ha avviato il soggetto all'indagine, circa i rischi associati alla condizione diagnosticata e le misure profilattiche che sia opportuno applicare nelle situazioni a rischio aggiuntivo.

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI TROMBOEMBOLIE VENOSE E DEL RISCHIO EMORRAGICO

La malattia tromboembolica venosa (TEV), terza per prevalenza dopo l'infarto miocardico e l'ictus, è grave e potenzialmente fatale. La sua incidenza viene in linea generale valutata essere di 1 nuovo evento ogni 1000 abitanti per anno. Tuttavia, l'incidenza è 100 volte maggiore in soggetti che hanno avuto un ricovero ospedaliero nei mesi precedenti rispetto a soggetti che non ne ha avuto (Heit, 2001). I fattori di

TABELLA III. — *Fattori di rischio.*

A) Fattori di rischio di TEV	
— Età	
— Storia personale o familiare (di 1° grado) di TEV	
— Presenza di cancro attivo	
— Trombofilia (congenita o acquisita)	
— Gravidanza e puerperio	
— Chirurgia	
— Trauma	
— Allettamento prolungato	
— Catetere venoso centrale	
— Pregresse trombosi venose superficiali	
— Obesità	
— Presenza di importanti co-morbidità (Insufficienza cardiaca, Infarto miocardico, Ictus, malattie polmonari acute o croniche, Malattie infiammatorie intestinali, altre rare patologie)	
— Malattie neurologiche con paresi degli arti inferiori	
— Uso di terapia ormonale contraccettiva o sostitutiva	
— Presenza di vene varicose	

B) Fattori di rischio emorragico	
— Emorragia in atto	
— Coagulopatie acquisite (es. Insufficienza epatica)	
— Uso di anticoagulanti	
— Anestesia mediante puntura lombare/epidurale/spinale prevista entro 12 ore	
— Puntura lombare/epidurale/spinale effettuata nelle precedenti 4 ore	
— Ictus acuto	
— Piastrinopenia (platelets < 75 x 10 ⁹ /l)	
— Ipertensione arteriosa non controllata (230/120 mmHg o maggiore)	
— Malattie emorragiche congenite non trattate adeguatamente (quali Emofilia e malattia di von Willebrand)	

Ricavata (modificata) dalle Linee-guida NICE

rischio di TEV sono numerosi e schematizzati nella Tabella III.

L'ospedalizzazione è un fattore molto importante di insorgenza di TEV ed è da notare che non vi sono differenze rilevanti tra pazienti di tipo medico o chirurgico (complicanza trombotica nel 22% e 24%, rispettivamente (Heit, 2008). Recenti Linee Guida internazionali ("Venous thromboembolism: Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital"; in <http://guidance.nice.org.uk/CG92> del 2010) raccomandano che ogni paziente al suo ingresso in ospedale sia valutato per il suo rischio trombotico ed anche per quello emorragico, impiegando "Risk Assessment Models (RAM)" prestabiliti. Il rischio trombotico sarà maggiore se i pazienti hanno condizioni riportate nella Tabella IV o hanno sofferto di una ridotta mobilità nei 3 o più giorni precedenti o se ci si aspetta una loro ridotta mobilità nei giorni successivi. Anche il rischio di emorragia deve essere valutato (Tabella III). La valutazione individuale dovrebbe essere riesaminata ogniqualvolta vi sia un cambiamento rilevante delle condizioni cliniche, che possono fare

TABELLA IV. — *Fattori di rischio per TEV in pazienti medici ospedalizzati: il "Padua Prediction Score".*

Fattore di rischio	Punti
Cancro attivo	3
Pregresso TEV (escluso le TV superficiali)	3
Ridotta mobilità (almeno 3 giorni, con possibilità di bagno)	3
Condizione trombotica nota	3
Trauma o chirurgia recente (entro 1 mese)	2
Età anziana (70 anni o oltre)	1
Insufficienza cardiaca o respiratoria	1
Infarto miocardico acuto o ictus ischemico	1
Infezione acuta o malattia reumatica	1
Obesità (BMI ≥30)	1
Trattamento ormonale in atto	1

Rischio elevato per un punteggio ≥4 (da Barbar *et al.*,⁷)

incrementare il rischio trombotico o quello emorragico.

Rischio di TEV nei pazienti chirurgici

Oltre al rischio connesso alle specifiche condizioni di ciascun paziente va anche calcolato quello legato alla procedura chirurgica. Chirurgie ad alto rischio sono rappresentate da: neurochirurgia, chirurgia ortopedica maggiore della gamba, quella toracica, addominale o pelvica per tumore, cardiovascolare e il trapianto renale.

È raccomandato che ogni paziente che deve essere sottoposto a chirurgia generale sia valutato mediante l'impiego di RAM che permettono di quantificare il rischio trombotico e, di conseguenza, guidare l'azione profilattica [per trattazione completa vedi le ultime Linee Guida dell'ACCP (Gould, 2012)]. Diverse RAM sono state proposte (Caprini, 2005; Rogers, 2007). Le Linee Guida ACCP (Gould, 2012) suggeriscono l'uso della stratificazione proposta da Caprini (Caprini, 2005), in quanto relativamente facile da applicare e che nella forma adattata (vedi Figura 1) consente di categorizzare il rischio di TEV in: a) molto basso (0 punti) o basso (1-2 punti) che non richiedono una specifica azione di profilassi oppure una profilassi meccanica; b) moderato (3-4 punti), che si associa ad un rischio trombotico ≈ 3,0% e che richiede la profilassi farmacologica o mediante compressione pneumatica intermittente (CPI) se ad elevato rischio emorragico; c) alto (≥ 5 punti), con rischio trombotico ≈ 6,0%, per il quale si raccomanda l'associazione di profilassi farmacologica e di quella meccanica, possibilmente con CPI.

Table 7—Caprini Risk Assessment Model

1 Point	2 Points	3 Points	5 Points
Age 41-60 y	Age 61-74 y	Age \geq 75 y	Stroke (< 1 mo)
Minor surgery	Arthroscopic surgery	History of VTE	Elective arthroplasty
BMI > 25 kg/m ²	Major open surgery (> 45 min)	Family history of VTE	Hip, pelvis, or leg fracture
Swollen legs	Laparoscopic surgery (> 45 min)	Factor V Leiden	Acute spinal cord injury (< 1 mo)
Varicose veins	Malignancy	Prothrombin 20210A	
Pregnancy or postpartum	Confined to bed (> 72 h)	Lupus anticoagulant	
History of unexplained or recurrent spontaneous abortion	Immobilizing plaster cast	Anticardiolipin antibodies	
Oral contraceptives or hormone replacement	Central venous access	Elevated serum homocysteine	
Sepsis (< 1 mo)		Heparin-induced thrombocytopenia	
Serious lung disease, including pneumonia (< 1 mo)		Other congenital or acquired thrombophilia	
Abnormal pulmonary function			
Acute myocardial infarction			
Congestive heart failure (< 1 mo)			
History of inflammatory bowel disease			
Medical patient at bed rest			

(Da Gould *et al.*, ACCP 9° edizione).

Figura 1.

Rischio di TEV nei pazienti medici

Il rischio di TEV nei pazienti medici ospedalizzati è molto eterogeneo, ed inoltre può modificarsi nel corso del ricovero. Le Linee Guida ACCP (Kahn, 2012) raccomandano di categorizzare i pazienti in due strati: ad alto e basso rischio di TEV. Nel primo caso è raccomandata la profilassi farmacologica o, in presenza di problema emorragico, quella meccanica con CPI; nel basso rischio non si raccomanda una profilassi specifica. Per la stratificazione del rischio individuale è consigliato l'impiego del "Padua Prediction Score" (vedi Tabella IV) (Barbar, 2010) che stratifica i pazienti medici in quelli ad alto rischio, per i quali è raccomandata la profilassi con anticoagulanti (o CPI in caso di problema emorragico), o a basso rischio, per i quali non è indicata una specifica azione profilattica.

La valutazione del rischio emorragico ai fini della profilassi antitrombotica

I dati disponibili non sono molto abbondanti. La parte B) della Tabella III riporta i fattori di rischio secondo le Linee Guida NICE. Il rischio emorragico basale dei pazienti ammessi in ospedale non è

facile da ricavare. Le Linee Guida ACCP (Gould, 2012) ricavano dati analizzando i risultati di pazienti trattati con placebo o con non-profilassi in trial clinici randomizzati di profilassi. Ovviamente, in questo modo non può essere escluso un certo errore in quanto è noto che i trial escludono i soggetti che sono ritenuti essere a rischio emorragico aumentato. In una analisi degli studi disponibili relativi alla profilassi del TEV in chirurgia (Gould, 2012) il rischio di emorragie maggiori nei gruppi di controllo è stata di 1,2% (95% IC, 0,9%-1,7%). In un'altra metanalisi (Leonardi, 2006) il rischio medio di ematoma della ferita che richiede reintervento è all'incirca di 0,7%. Decousus *et al.* (Decousus, 2011) hanno analizzato dati dello studio IMPROVE per verificare l'incidenza di emorragie in pazienti acuti ospedalizzati e la relazione con fattori di rischio presenti all'ammissione in ospedale. L'incidenza cumulativa di emorragie maggiori e non-maggiori avvenute entro 14 giorni dall'ingresso era del 3,2%. I fattori di rischio presenti all'ingresso più rilevanti e indipendenti all'analisi multivariata erano: ulcera gastroduodenale acuta (OR, 4,15; IC 2,21-7,77), pregresso evento emorragico (OR, 3,64; IC, 2,21-5,99), e riduzione del numero delle piastrine (OR, 3,37; IC, 1,84-6,18). Altri fattori di

Bleeding Risk Score Points Assigned to Each Independent Factor Identified With the Multiple Logistic Regression Model^a

Bleeding Risk Factors	Points
Moderate renal failure, GFR 30-59 vs ≥ 60 mL/min/m ²	1
Male vs female	1
Age, 40-84 y vs <40 y	1,5
Current cancer	2
Rheumatic disease	2
Central venous catheter	2
ICU/CCU	2,5
Severe renal failure, GFR <30 vs ≥ 60 mL/min/m ²	2,5
Hepatic failure (INR > 1,5)	2,5
Age, ≥ 85 y vs <40 y	3,5
Platelet count < 50×10^9 cells/L	4
Bleeding in 3 mo before admission	4
Active gastroduodenal ulcer	4,5

(da Decousus *et al.*, Chest 2011).

Figura 2. — Calcolo del rischio emorragico.

rischio erano: l'età avanzata, l'insufficienza epatica o renale, l'essere ricoverati in terapia intensiva, la presenza di catetere venoso centrale, la malattia reumatica, il cancro e il sesso maschile. Usando questi risultati gli autori hanno quindi sviluppato uno score per la stima del rischio emorragico (Figura 2); secondo gli autori, uno score < 7 indica un rischio basso di emorragia.

La valutazione del rischio di TEV nella popolazione generale

È stato recentemente proposto un algoritmo per la predizione del rischio individuale di TEV in soggetti senza precedenti trombotici (Qthrombosis; www.qthrombosis.org/). Lo studio da cui è stato ricavato l'algoritmo (Hippisley-Cox, 2011) ha coinvolto oltre 580 medici di medicina generale dell'Inghilterra e del Galles e ha incluso oltre 2 milioni di soggetti senza precedenti tromboembolici venosi e non in terapia anticoagulante nel gruppo di derivazione e oltre 1 milione in quello di validazione. I fattori predittivi indipendenti, che sono poi stati inclusi nel modello finale, sono stati: età, BMI, fumo, vene varicose, insufficienza cardiaca congestizia, malattia renale cronica, tumore, malattia polmonare ostruttiva cronica, malattie infiammatorie intestinali, ospedalizzazione negli ultimi 6 mesi, e corrente uso di farmaci antipietrici.

La valutazione del rischio emorragico in pazienti con TEV

Numerosi modelli di predizione del rischio emorragico sono stati proposti (Palareti, 2009), in particolare per orientare circa la scelta del trattamento anticoagulante e della sua durata in pazienti che hanno sofferto di TEV.

Lo score mOBRI (Beyth, 1998) si basa sui seguenti fattori di rischio: età > 65 anni, storia di ictus o di emorragia digestiva, recente infarto miocardico, ematocrito < 30%, creatinina > 1,5 mg/dl, diabete; ha ciascun fattore è assegnato 1 punto e un alto rischio è attribuito in caso di score > 3. Un altro score, di più difficile impiego è quello proposto da Kuijer *et al.* (Kuijer, 1999). Sulla base di dati presenti nel registro RIETE, che raccoglie prospetticamente informazioni su pazienti con TEV acuta, Ruiz-Gimenez *et al.* (Ruiz-Gimenez, 2008) hanno proposto uno score basato su: recente emorragia (2 punti), creatinina > 1,2 mg/dl e anemia (1,5 punti ciascuno), età > 75 anni, cancro, embolia polmonare come presentazione (1 punto ciascuno); alto rischio se > 4 punti.

LA PROFILASSI IN CHIRURGIA GENERALE

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta una frequente causa di morte nei pazienti ospedalizzati e circa 1/3 delle embolie polmonari (EP) fatali insorge dopo un intervento chirurgico (Gangireddy, 2007). L'elevata incidenza di TEV nel periodo postoperatorio e la disponibilità di metodi efficaci per prevenirne l'insorgenza rendono necessario considerare la tromboprofilassi in tutti i pazienti sottoposti a chirurgia.

Varie misure di tromboprofilassi sono state adottate nel tempo per la prevenzione del TEV in chirurgia tra cui il posizionamento di calze elastiche, la compressione meccanica intermittente (CPI), l'eparina non frazionata (ENF) a basso dosaggio, l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) ed il fondaparinux.

Il rischio di TEV in soggetti sottoposti ad intervento chirurgico dipende sia da fattori legati al tipo di procedura che da fattori legati al paziente. Interventi di colecistectomia laparoscopica, appendicectomia, TURP, ernioplastica inguinale, mastectomia mono- o bilaterale sono da considerare a basso rischio trombotico mentre la chirurgia addominale o pelvica a cielo aperto sono associate ad elevato rischio di TEV

(1). Il rischio appare ulteriormente incrementato se la chirurgia addomino-pelvica è eseguita allo scopo di rimuovere una neoplasia (Agnelli, 2006). Fattori di rischio specifici del paziente includono l'età (> 60 anni), anamnesi personale di TEV, neoplasia, immobilizzazione, gravidanza, puerperio, stato settico e la presenza di catetere venoso centrale (Gould, 2012).

La stratificazione del rischio deve essere effettuata per ogni paziente da sottoporre ad intervento chirurgico e deve tenere conto sia dei fattori legati al paziente che di quelli legati alla procedura. Un buon predittore di rischio trombotico è lo score di Roger che valutando il tipo di procedura, le caratteristiche del paziente ed alcuni dati di laboratorio stratifica il rischio in molto basso (score < 7; rischio 0.1%), basso (score 7-10; rischio 0.5%) e moderato (score > 10; rischio 1.5%) (Rogers, 2007)). A differenza del precedente score, quello di Caprini è stato validato in un'ampia coorte retrospettiva e stratifica il rischio TEV in molto basso (score 0-1), basso (score 2) e alto (score 3-4) (Bahl, 2010).

In sintesi le raccomandazioni delle linee guida ACCP:

— In pazienti sottoposti a chirurgia con rischio trombotico molto basso (Roger score < 7; Caprini score 0) viene raccomandata semplicemente la precoce deambulazione.

— In situazioni di rischio basso (Roger score 7-10; Caprini score 1-2) viene suggerita la profilassi meccanica (preferibilmente con CPI) (grado 2 C).

— In pazienti chirurgici con rischio moderato (Roger score > 10; Caprini score 3-4) che non presentano un rischio emorragico elevato viene suggerita la EBPM (grado 2B), la ENF (grado 2B) o la profilassi meccanica con CPI (grado 2C) rispetto a non eseguire la profilassi mentre quando il rischio emorragico è elevato è indicata solamente la profilassi meccanica con CPI (grado 2 C).

— In condizioni di elevato rischio trombotico (Caprini score \geq 5) senza incremento del rischio emorragico si raccomanda l'utilizzo di EBPM (grado 1B), ENF (grado 1B) rispetto a non eseguire la profilassi e viene suggerito di associare la profilassi meccanica (grado 2C).

— In pazienti ad elevato rischio di TEV sottoposti a chirurgia addomino-pelvica per cancro si raccomanda di estendere la profilassi farmacologica per 4 settimane (grado 1B).

— Se la EBPM e la ENF sono controindicate o indisponibili si suggerisce la profilassi farmacologi-

ca con fondaparinux o basse dosi di aspirina (grado 2C) o la profilassi meccanica con IPC (grado 2C).

— In pazienti ad elevato rischio trombotico che presentano contemporaneamente un alto rischio emorragico o per i quali un sanguinamento potrebbe avere delle conseguenze particolarmente severe è suggerito di utilizzare la profilassi meccanica, preferibilmente con IPC, fino alla riduzione del rischio emorragico (grado 2C).

— Il posizionamento di filtro cavale o la periodica sorveglianza con l'ultrasonografia venosa compressiva non sono misure utili per la prevenzione del TEV nel paziente chirurgico (grado 2C).

LA PROFILASSI IN CHIRURGIA VASCOLARE

L'incidenza di TVP asintomatica dopo intervento chirurgico vascolare maggiore è stata riportata in circa il 15-25% dei pazienti in assenza di tromboprofilassi, mentre il TEV sintomatico insorge nel 1.7-2.8% nei primi 3 mesi post-intervento (Geerts, 2008).

Le evidenze scientifiche nella prevenzione del TEV in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici vascolari sono scarse ed in particolare risultano oggi disponibili solo 8 studi randomizzati e controllati che arruolano soggetti sottoposti a diverse procedure comprendenti anche la chirurgia aortica e l'amputazione dell'arto inferiore. La qualità di questi studi risulta inoltre limitata dallo scarsa popolazione arruolata, dall'incompleto processo di doppio cieco e dalla scarsa conclusività dei dati forniti. Per questa ragione gli autori della IX edizione delle linee guida ACCP (Gould, CHEST 2012) ritengono opportuno applicare le stime di rischio della chirurgia generale ed addomino-pelvica per formulare le raccomandazioni per il paziente sottoposto a chirurgia vascolare. In tal modo è possibile stimare il rischio trombotico attraverso lo score di Roger (Gould, CHEST 2012) o di Caprini (Gould, CHEST 2012) ed eseguire la tromboprofilassi farmacologica in presenza di rischio trombotico moderato o elevato. Da ricordare che la profilassi meccanica trova parziale controindicazione nel paziente con arteriopatia obliterante degli arti inferiori e particolarmente dopo una procedura di by-pass.

Una peculiarità della chirurgia vascolare è rappresentata dall'utilizzo di anticoagulanti durante l'inter-

vento chirurgico i quali sono in grado di controllare parzialmente l'infiammazione, la stasi e l'ipercoagulabilità determinate dall'atto operatorio.

Nonostante l'ampio numero di interventi chirurgici eseguiti sul distretto venoso superficiale il rischio trombotico in questo setting clinico è ancora poco conosciuto. Lo studio di Van Rij dimostra che il 5.3% dei pazienti sviluppa una TVP dopo un intervento chirurgico ablativo sulle vene degli arti inferiori e di questi meno della metà sono eventi sintomatici (Van Rij, 2004).

Sebbene la semplice presenza delle varici sia un fattore di rischio tromboembolico è stato dimostrato che pazienti a basso rischio (senza storia di TEV, trombofilia o utilizzo di contraccettivi orali) sottoposti ad intervento di safenectomia (durata dell'intervento minore di 30 minuti se pazienti di età maggiore di 40 anni) non ottengono un beneficio significativo dall'esecuzione della tromboprofilassi farmacologica ed in particolare nessuno dei 903 pazienti studiati ha sviluppato TVP in assenza di profilassi (Enoch, 2003).

Con la crescente popolarità delle tecniche termoablative endovascolari sono stati inizialmente descritti casi di trombosi venosa indotta da calore cioè l'estensione del trombo dal distretto venoso superficiale al profondo nella sede del recente trattamento termoablativo, definiti postablation superficial thrombus extension (PASTE).

Uno studio retrospettivo ha dimostrato che la probabilità di coinvolgimento trombotico del distretto venoso profondo dopo radiofrequenza (RFA) o trattamento laser endovenoso (EVLA) non risulta elevata (0.7% e 1% rispettivamente) ed in particolare la trombosi venosa indotta da calore risulta un evento infrequente (0.2 e 0.9 rispettivamente) (Marsh, 2010), confermando l'opinione di tutti gli esperti internazionali (Wright, 2010).

Tra i fattori che possono influenzare il rischio di trombosi da tecniche termoablative endovascolari alcuni sono legati alle caratteristiche del paziente come l'età, la presenza di trombofilia o la severità dell'insufficienza venosa ed altri legati alla procedura come il tipo di anestesia e la persistenza di pervietà delle tributarie superficiali nel punto più prossimale della termoablazione. Alcuni autori avevano suggerito la legatura delle crosses prima dell'esecuzione di un intervento termoablativo endovascolare, ma studi randomizzati con follow-up a 5 anni hanno dimostrato che la crosssectomia non

fornisce un beneficio aggiuntivo al trattamento, neppure in senso antitrombotico (Gradman, 2007; Disselhoff, 2011).

LA PROFILASSI IN CHIRURGIA ESTETICA

Nel 2001 la Società Americana di Chirurgia Plastica ha stimato che circa 18000 pazienti hanno sviluppato un tromboembolismo venoso sintomatico dopo una procedura di chirurgia plastica. Nonostante questo dato è stato osservato che la profilassi del TEV è praticata solo nel 48.7% dei pazienti sottoposti a lifting del volto, nel 43.7% delle procedure di liposuzione e nel 60.8% delle procedure combinate.

Uno studio retrospettivo ha valutato l'insorgenza di TEV a 60 giorni in 1126 pazienti sottoposti a chirurgia plastica e ricostruttiva tra il 2006 ed il 2009 dimostrando che il rischio di TEV sintomatico stratificato con lo score di Caprini è dello 0.6% nei pazienti con score 3-4, 1.3% nei pazienti con score 5-6, 2.7% in quelli con score 7-8 e 11.3% in quelli con score > 8 (Pannucci, 2011). È interessante notare che i pazienti sottoposti a chirurgia plastica dimostrano un rischio inferiore a quelli sottoposti a chirurgia generale a parità di punteggio allo score di Caprini. Nei pazienti con rischio elevato (Caprini score > 7) l'incremento del rischio di TEV non si limita al periodo post-operatorio ma persiste per molte settimane come confermato anche dal "Million Women Study" in cui il rischio TEV persisteva elevato per almeno 90 giorni dopo la procedura chirurgica (Sweetland, 2009).

I pazienti sottoposti a chirurgia plastica e ricostruttiva dimostrano un rischio di sanguinamento dalla ferita chirurgica dello 0.5-1.8% e sulla base di questa evidenza è possibile concludere che tali procedure siano da considerare a rischio medio di complicanze emorragiche, riconoscendo che le conseguenze di ematoma della ferita in pazienti con lembi liberi possono essere molto dannose.

Precedenti studi hanno dimostrato che l'eparina a basso peso molecolare è efficace e sicura nel prevenire le complicanze trombotiche in pazienti traumatizzati o sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, chirurgia generale e chirurgia oncologica mentre nel contesto della chirurgia plastica le evidenze risultano molto ridotte.

Un recente studio clinico ha valutato l'efficacia

dell'enoaparina in 615 donne sottoposte ad intervento di ricostruzione mammaria con lembo TRAM (Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous) dimostrando che la profilassi farmacologica è efficace nel ridurre l'incidenza di embolia polmonare senza incrementare il rischio di sanguinamento (Kim, 2009).

L'incidenza di TEV sintomatico risulta elevata in chirurgia bariatrica (5-7.7%) ed uno studio condotto su 360 pazienti ha dimostrato che l'utilizzo della profilassi farmacologica è risultata efficace e sicura in presenza di uno score di Caprini > 4 (Hatef, 2008).

Frequentemente nella pratica clinica risulta complesso definire con precisione quale sia il dosaggio ottimale di EBPM da utilizzare per nella prevenzione del TEV nella chirurgia plastica ad indirizzo bariatrico (addominoplastica e procedure intra-addominali come il bendaggio gastrico, il by-pass intestinale ecc..) poiché i dosaggi classici potrebbero non essere sufficienti a causa dell'alterato volume di distribuzione del farmaco.

Uno studio statunitense eseguito su 481 pazienti obesi in chirurgia bariatrica ha dimostrato che dosi profilattiche elevate di EBPM (enoaparina 4000 x 2) rispetto al dosaggio abituale (enoaparina 3000 x 2) determina una maggior protezione nei confronti del TEV (rischio TEV 0.6% vs 5,4%; $p < 0.01$) senza incrementare il rischio emorragico (Scholten, 2002). In parziale contrasto con questi dati è lo studio BAF-LUX eseguito con parnaparina in pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica. In questa popolazione la dose usuale di parnaparina (4250 UI/die) otteneva un picco di attività anti-Xa in range profilattico (0.1-0.4) nel 98.3% dei casi mentre dosaggi più elevati (6400 UI/die) determinavano valori eccessivi (> 0.4) nel 64.3% dei casi (Imberti, 2009). È possibile che le differenze tra le diverse EBPM possano essere in relazione alla variabilità con la quale esse sono capaci di penetrare nel tessuto adiposo ed è necessario eseguire studi su ampie popolazioni per definire i dosaggi profilattici ottimali in questi pazienti ad alto rischio trombotico.

In assenza di forti evidenze nella profilassi del TEV in chirurgia plastica e ricostruttiva gli autori della IX edizione delle linee guida ACCP (Gould, 2012) ritengono opportuno applicare le stime di rischio della chirurgia generale ed addomino-pelvica per formulare le raccomandazioni sulla gestione del rischio trombotico di questi pazienti.

LA PROFILASSI IN AMBIENTE MEDICO

L'ospedalizzazione per patologia medica acuta determina un incremento del rischio trombotico di circa 8 volte ed è responsabile di circa il 25% di tutti gli eventi tromboembolici (Heit, 2000). In ambiente ospedaliero più della metà degli episodi di TEV insorgono in Dipartimenti Medici. La stratificazione del rischio trombotico di pazienti medici ospedalizzati risulta spesso complessa a causa della loro eterogeneità. I fattori di rischio includono elementi intrinseci come l'età, la storia personale di TEV, la presenza di trombofilia nota, la presenza di patologie concomitanti come le neoplasie, lo scompenso cardiaco, l'insufficienza respiratoria associati ad elementi estrinseci come l'immobilizzazione per almeno 3 giorni o la terapia ormonale (Kahn, 2012).

In uno studio prospettico osservazionale condotto su 1180 pazienti ricoverati in ambiente medico è stata valutata l'applicazione di uno score di rischio (Padua Prediction Score) che ha preso in considerazione 11 fattori di rischio trombotico ed ha classificato i pazienti in basso rischio (< 4 punti; circa 60% dei pazienti) o alto rischio (≥ 4 punti; circa 40% dei pazienti) in base al punteggio totalizzato. Dopo 3 mesi di follow-up l'incidenza di TEV sintomatico in assenza di profilassi nel gruppo a basso rischio era dello 0.3% mentre risultava dell'11% nei pazienti ad alto rischio (rischio relativo = 32) (Barbar, 2010). In considerazione di questi dati e della necessità di uniformare la stratificazione del rischio in ambiente medico gli autori della IX edizione delle linee guida ACCP hanno utilizzato il Padua Prediction Score per la definizione del paziente ad aumentato rischio trombotico da sottoporre a tromboprofilassi (Heit, 2000).

Una metanalisi eseguita su 9 studi condotti su 19958 pazienti medici acuti ha dimostrato che la profilassi farmacologica riduce significativamente l'insorgenza di embolia polmonare sintomatica (RR 0.43) e di embolia polmonare fatale (RR 0.38) senza incrementare significativamente il rischio di sanguinamento maggiore (RR 1.32) (Dentali, 2007).

Le evidenze disponibili sulla trombo profilassi farmacologica dimostrano un'efficacia simile tra l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) e l'eparina non frazionata (ENF) nel ridurre la trombosi in pazienti medici ospedalizzati con una lieve tendenza al minor sanguinamento per la EBPM. Lo studio AR-TEMIS ha dimostrato un'efficacia del fondaparinux

sovrapponibile a quella dell'eparina nella riduzione degli eventi trombotici e nel rischio di sanguinamento (Kahn, 2012).

I metodi meccanici di profilassi comprendono la compressione elastica (CE), la compressione pneumatica intermittente (CPI) e la pompa plantare che riducono la stasi ematica inducendo un passaggio di sangue dal distretto venoso superficiale a quello profondo attraverso le vene perforanti. Attualmente non esistono studi di comparazione tra profilassi farmacologica e meccanica in ambiente medico ma evidenze indirette provenienti dalla chirurgia ortopedica maggiore dimostrano unicamente un ridotto rischio emorragico dei metodi meccanici.

In sintesi le raccomandazioni delle linee guida ACCP (Kahn, 2012):

— In pazienti ospedalizzati per una patologia medica acuta ad aumentato rischio di trombosi (Padua Prediction Score ≥ 4), viene raccomandato di eseguire tromboprofilassi con EBPM, ENF a basso dosaggio o fondaparinux (Grado 1B) e viene suggerito di non estendere la durata della tromboprofilassi oltre il periodo di immobilizzazione del paziente o dopo la degenza ospedaliera (Grado 2B).

— Per i pazienti medici ospedalizzati con basso rischio di trombosi, viene raccomandato di non utilizzare la profilassi farmacologica o meccanica (Grado 1B).

— In pazienti medici ospedalizzati ad aumentato rischio di trombosi con sanguinamento attivo o con alto rischio di sanguinamento maggiore, si suggerisce l'utilizzo di tromboprofilassi meccanica con calze a compressione graduata (CE) (Grado 2C) o compressione pneumatica intermittente (CPI) (Grado 2C).

— Per i pazienti critici viene suggerito l'uso di EBPM o ENF (Grado 2C) mentre viene scoraggiato lo screening ultrasonografico per la diagnosi precoce della TVP (Grado 2C).

— In pazienti critici con sanguinamento attivo o con alto rischio di sanguinamento maggiore, viene suggerito l'uso di tromboprofilassi meccanica con CE e/o CPI almeno fino a quando il rischio di sanguinamento sia diminuito (Grado 2C).

— In pazienti neoplastici ambulatoriali che non possiedono fattori di rischio aggiuntivi per TEV viene suggerito di non utilizzare la profilassi routinaria con EBPM o ENF (grado 2B) o l'uso profilattico di antagonisti della vitamina K (grado 1B).

LA PROFILASSI NELL'ALLETTATO CRONICO

La prolungata immobilizzazione e l'età avanzata costituiscono importanti fattori di rischio per tromboembolismo venoso (TEV) ma la necessità di eseguire la profilassi in pazienti con allettamento cronico non è chiaramente dimostrata. Questa situazione si verifica frequentemente alla dimissione in strutture di lungodegenza o a domicilio di pazienti anziani in cui l'immobilizzazione continua ad essere un fattore di rischio per TEV per lunghi periodi o per l'intera vita. Il paziente con immobilizzazione cronica possiede molte analogie con il paziente medico acuto ma poiché esistono pochi lavori in questo contesto clinico ed in particolare non esistono trial caso-controllo permane incerto il ruolo della tromboprofilassi nonostante l'elevata numerosità della popolazione interessata.

Uno studio condotto su pazienti anziani (85 ± 8.4 anni) ricoverati in strutture di lungodegenza ha dimostrato un'incidenza di TEV sintomatico di circa 1.4% nei pazienti immobilizzati e di 1.6% nel paziente con possibilità di movimento suggerendo che l'immobilizzazione cronica non rappresenta un fattore di rischio indipendente di TEV (Gatt, 2004). La differenza con l'immobilizzazione acuta, che costituisce invece un sicuro fattore di rischio, può essere spiegata con la variazione della capacità fibrinolitica che risulta ampiamente depressa all'inizio dell'immobilizzazione e torna alla normalità dopo alcuni giorni.

Lo studio TERSICORE (Scannapieco, 2010) eseguito su 3039 pazienti ricoverati in strutture di riabilitazione dopo ospedalizzazione per patologie mediche (54,7%), ictus (21,1%) o patologie chirurgiche (31,7%) ha dimostrato un'incidenza di TEV del 2,4% ed ha registrato un'ampia propensione da parte dei medici ad eseguire la tromboprofilassi in questo contesto clinico. In particolare il 75,1% dei pazienti riceveva la profilassi per un periodo medio di 17,1 giorni. Predittori indipendenti di TEV erano la presenza di neoplasia e il precedente TEV mentre la severità della disabilità (Ranking score 4-5) non era associata in modo indipendente all'insorgenza di trombosi.

Il lavoro di Arpaia e coll. dimostra che l'incidenza di TEV asintomatico in pazienti con ridotta mobilità gestiti a domicilio o in strutture di lungodegenza è del 18% mentre non sono stati registrati eventi sinto-

matici. In questo studio i pazienti seguiti a domicilio dimostravano un rischio trombotico inferiore rispetto a quelli ricoverati in strutture di lungodegenza (RR 0.24) e pazienti con immobilità causata da alterazioni cognitive possedevano un rischio trombotico raddoppiato rispetto a pazienti con altre cause di allettamento (es. paralisi, patologie neurodegenerative, patologia osteoarticolare) (Arpaia, 2011).

I dati disponibili dimostrano un'incidenza di TEV sintomatico nel paziente immobilizzato cronico intorno all'1-2% ma mancano trial randomizzati che valutino il reale impatto della profilassi in questo contesto clinico.

Lo studio Exclaim (Hull, 2010) è l'unico lavoro che ha valutato gli effetti di un prolungamento della profilassi farmacologica in 6085 pazienti medici acuti che dimostravano una prolungata immobilizzazione. L'estensione del trattamento per 38 ± 4 giorni ha determinato una riduzione dell'incidenza di TEV totale (eventi sintomatici + asintomatici) (RR 0.62) ma non ha modificato la mortalità totale (RR 1.00). Il rischio di sanguinamento maggiore era significativamente incrementata con l'estensione della durata del trattamento (RR 2.51).

Gli autori della IX edizione delle linee guida ACCP (Kahn, 2012) suggeriscono che in pazienti cronicamente immobilizzati gestiti a domicilio o in strutture di lungodegenza non venga utilizzata routinariamente la tromboprofilassi (grado 2C). In questi pazienti deve essere invece prontamente iniziata la tromboprofilassi qualora si presentino delle patologie acute anche lievi capaci di aumentare il rischio trombotico. In effetti la semplice infezione del tratto urinario o un'infezione delle alte vie respiratorie sono in grado di raddoppiare il rischio trombotico in pazienti residenti a domicilio (Smeeth, 2006).

TROMBOSI VENOSA SUPERFICIALE

La trombosi venosa superficiale (TVS) è una condizione clinica tradizionalmente considerata benigna e pertanto meno studiata della trombosi venosa profonda (TVP), ma che si manifesta in realtà con una frequenza più alta (1-2 casi nuovi casi/1000 abitanti/anno) (Di Minno, 2005). Normalmente localizzata agli arti inferiori, coinvolge più frequentemente la vena grande safena. Raramente idiopatica è invece spesso associata, come peraltro la TVP, ad un quadro di insufficienza venosa cronica, sindrome paraneo-

plastica, trombofilia congenita, gravidanza, terapia estroprogestinica, obesità, scleroterapia, CVC, terapia endovenosa, viaggi a lunga percorrenza e storia di pregresse TVP.

L'interesse clinico nella diagnosi ed il trattamento della TVS si basa sulla potenziale gravità dovuta al rischio di estensione del trombo al distretto venoso profondo sia attraverso la giunzione safeno-femorale sia attraverso le vene perforanti, con rischio di embolizzazione.

Lo studio prospettico POST (Decousus, 2010) ha infatti riscontrato che in una popolazione di 844 pazienti con TVS acuta, il 4% presentava una Embolia Polmonare (EP) sintomatica e che il 24%, all'esame ecografico, presentava al momento della diagnosi anche una TVP (10% prossimale, 14 % distale). Nei pazienti senza presentazione iniziale di un quadro di tromboembolismo venoso (TEV), nonostante il 90% sia stato sottoposto ad un trattamento anticoagulante (2/3 della dose terapeutica oppure 1/3 della dose di profilassi per una durata media di 11 giorni), il 3,1% ha sviluppato un quadro di TEV sintomatica, l'1,9% ha sviluppato una recidiva di SVT (in un differente distretto) ed il 3,3 % ha presentato al terzo mese un'estensione della SVT (nello stesso distretto).

In considerazione, pertanto, dell'alta prevalenza di una concomitante TEV in pazienti con TVS, con conseguente necessità di intraprendere un trattamento anticoagulante a dosaggio terapeutico, nella diagnosi accurata di tale patologia, generalmente stabilita da segni clinici locali (rubor, calor, tumor, dolor), è raccomandato l'utilizzo di un esame ecodoppler. Tale esame strumentale permetterebbe inoltre di definire le caratteristiche della vena interessata, localizzazione (possibile coinvolgimento del distretto profondo o eventuale contiguità alla giunzione safeno-femorale o safeno-poplitea), ecogenicità (ipoecogenicità segno di trombosi recente).

Per quel che riguarda l'approccio terapeutico (medico e/o chirurgico) risulta importante, oltre che la localizzazione del trombo (limitato al distretto superficiale, distretto superficiale ma contiguo al distretto profondo, estensione nel distretto profondo), classificare la TVS sulla base della natura del vaso (vaso venoso varicoso vs vaso venoso sano) e l'eziopatogenesi legata a ciascuno gruppo.

La TVS di un distretto venoso superficiale varicoso, frequentemente localizzata nella vena grande safena, più raramente, nella vena piccola safena, riconosce come fattori predisponenti le alterazioni

strutturali dell'endotelio stesso associate ad un assetto emodinamico compromesso. In questo contesto clinico, oltre all'approccio medico, dovrebbe pertanto essere valutato l'eventuale approccio chirurgico con crossectomia.

Controverso è comunque l'approccio farmacologico nel trattamento della TVS. Pochi gli studi clinici mirati all'efficacia della terapia anticoagulante nella TVS. Bassa la qualità dei risultati che hanno suggerito l'utilizzo di una dose profilattica/intermedia di eparina non frazionata (ENF) ed eparina a basso peso molecolare (EBPM) o di antiinfiammatori non steroidei (STENOX, 2003). Il recente studio CALISTO (Decousus, 2010/2), comparando una dose di fondaparinux di 2,5 mg/ die per 45 giorni vs placebo nel trattamento della TVS (con un'estensione di 5 cm) in 3000 pazienti, ha però dimostrato l'efficacia nel ridurre VTE, la recidiva, l'estensione della trombosi stessa e la necessità dell'approccio chirurgico con una ridotta incidenza di eventi emorragici. Analoghi risultati si sono raggiunti nello studio STEFLUX che ha dimostrato l'efficacia di un trattamento con parnaparina per 30 giorni (8,500UI per 10 giorni seguite da 6.400 UI per 20 giorni) (Cosmi, 2012). Tali risultati confermerebbero comunque l'efficacia, pur non essendoci un paragone diretto, di un trattamento anticoagulante a dose intermedia con EBPM o con fondaparinux con un modesto rischio emorragico.

In associazione alla terapia medica/chirurgica, va praticata l'compressione elastica che ha il compito di ridurre l'edema dell'arto, facilitare l'adesione alla parete del trombo e accelerarne la lisi.

L'approccio clinico-terapeutico nella diagnosi e cura della TVS pertanto si basa su alcuni passaggi fondamentali:

— Diagnosticare il quadro clinico di TVS con ecodoppler venoso in modo da valutarne l'estensione ed il correlato rischio di embolizzazione (contiguità-2-3 cm- del trombo alle giunzioni safeno-femorale e safeno poplitea) e ricerca di eventuale TVP associata.

L'obiettivo, una volta diagnosticata una TVS, è quello di prevenirne l'estensione con rischio di TEV e la risoluzione del quadro flogistico associato e del quadro clinico.

— Scelta dell'approccio terapeutico più indicato:

EBPM o Fondaparinux a dosi di profilassi (2,5 mg/ die) per 45 giorni (GRADO 2B CHEST 2012) 3,4,5

Terapia Anticoagulante Orale (INR 2-3) nelle forme estese al sistema profondo o a 2-3 cm dalle giunzioni safeno femorali o safeno poplitea

Elastocompressione

Nel caso di TVS su vena varicosa, poco estese e lontane dalle giunzioni o da vene perforanti, non indicato alcun trattamento anticoagulante, utilizzare eventualmente FANS a scopo sintomatico associato ad compressione elastica. (valutare eventuale crossectomia o legatura chirurgica).

Nel caso di TVS da causa esogena (CVC, infusione endovenosa tramite cateteri o cannule) limitarsi alla rimozione dell'agente causale ed eventualmente associare terapia con FANS per uso orale o topico (VESALIO, 2005).

Eseguire controlli ematochimici (emocromo, conta piastrinica) in 5° e 10° giornata dall'inizio del trattamento, nel caso di EBPM, per escludere piastrinopenia da eparina.

Ricerca, nel caso di trombosi isolata su vena sana, eventuale causa primitiva (trombofilia, neoplasia occulta, stati protrombotici).

TERAPIA DELLA TVP

Considerazioni generali

Gli obiettivi terapeutici di un trattamento ideale della trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori dovrebbero essere la rapida ricanalizzazione del lume vasale colpito, il mantenimento dell'integrità valvolare, la prevenzione della gangrena venosa, dell'embolia polmonare (EP), delle recidive tromboemboliche, della sindrome post trombotica (SPT).

In assenza di uno strumento terapeutico unico ed ottimale il cardine della terapia della TVP è costituito dalla terapia farmacologica anticoagulante, in grado di ridurre in modo significativo la mortalità associata all'EP, le complicazioni locali e le recidive tromboemboliche (Prandoni, 2008). Altri trattamenti da considerare, in casi selezionati, sono la trombolisi farmacologica e/o meccanica, la trombectomia chirurgica, e il posizionamento di un filtro cavale. Nei pazienti con TVP degli arti inferiori la terapia elastocompressiva associata alla terapia farmacologica si è dimostrata efficace nella prevenzione della SPT (Prandoni, 2009). In Italia l'eparina non frazionata (sodica o calcica) (ENF), alcune eparine a basso peso molecolare; (EBPM), il fondaparinux, gli inibitori della vitamina K (warfarina e acenocumarolo) sono i

farmaci anticoagulanti attualmente autorizzati per la terapia della TVP. E' stata richiesta l'autorizzazione all'uso clinico in Italia per questa indicazione di un nuovo anticoagulante orale, il rivaroxaban.

Il trattamento con farmaci anticoagulanti e ancor più con farmaci trombolitici espone i pazienti trattati ad un certo rischio emorragico, anche fatale, ed è pertanto necessario valutare sistematicamente il rapporto fra il beneficio atteso ed il rischio del trattamento proposto (Prandoni, 2008; Kearon, 2012). Ciò ha indotto a considerare tre fasi nel trattamento della TVP, in continuità fra loro, esemplificate nello schema seguente:

- Iniziale/acuta
0 ~ 7 gg
- Lungo termine
Da ~ 7 gg a 3 mesi
- Estesa
Da 3 mesi in poi (altri 3-6 mesi o indefinita)

In generale un trattamento anticoagulante dovrebbe essere garantito a tutti i pazienti per almeno tre mesi, allo scopo di prevenire mortalità/morbilità precoci, mortalità e morbilità più tardive, estensione della trombosi, recidive precoci (fasi iniziale a lungo termine). Lo scopo di un trattamento esteso oltre i primi tre mesi di terapia è principalmente quello di prevenire le recidive tromboemboliche più tardive. La durata ottimale della terapia anticoagulante non è tuttora nota e la scelta di una terapia estesa della TVP si dovrebbe basare sulla non sempre facile valutazione comparativa del rischio individuale tromboembolico e di quello emorragico. I pazienti con TVP e trattati con terapia anticoagulante devono pertanto essere periodicamente rivalutati, allo scopo di confermare o no l'indicazione terapeutica. Il processo decisionale circa su modalità e durata della terapia deve essere condiviso con i pazienti, tenendo in considerazione anche le loro preferenze.

Trattamento iniziale

TERAPIA ANTICOAGULANTE

Il trattamento iniziale della TVP prevede generalmente la somministrazione di un farmaco per via parenterale a rapida insorgenza di azione (ENF sodica e.v., ENF calcica s.c., EBPM s.c., fondaparinux s.c.). EBPM e fondaparinux hanno un profilo farmacologico più favorevole (dosi fisse o aggiustate sul peso corporeo senza monitoraggio della loro azione, mi-

nor rischio emorragico, minore o trascurabile rischio di HIT-T) (Prandoni, 2008; Kearon, 2012; Nicolai-des, 2006; Garcia, 2012). L'escrezione prevalentemente renale di EBPM e fondaparinux deve essere tenuta ben presente soprattutto quando è presente insufficienza renale moderata-severa; in questi pazienti una riduzione del dosaggio o la scelta di farmaci alternativi devono essere prese in considerazione e l'ENF rappresenta spesso la terapia di prima scelta. In caso di mantenimento della terapia con EBPM, nei pazienti con clearance della creatinina fra circa 30 e 50 ml/min, si riduce il dosaggio e/o si aggiusta il dosaggio mediante monitoraggio dell'attività anti-Xa. Per enoxaparina la riduzione consigliata è pari a circa la metà della dose terapeutica (Garcia, 2012). Rivaroxaban può essere somministrato nella fase iniziale del trattamento senza necessità di una concomitante terapia eparinica (Kearon, 2012; Bauersachs, 2010). Il farmaco viene escreto dal rene per un terzo in forma immodificata e per un terzo mediante metaboliti inattivi. E' controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa. Non è previsto il monitoraggio dell'azione farmacologica. Come per tutti i farmaci di recente introduzione, non sono ancora disponibili dati provenienti da studi di farmacovigilanza.

La terapia anticoagulante parenterale potrà essere successivamente sostituita da quella orale con inibitori della vitamina K, mediante embriacazione dei due farmaci della durata di alcuni giorni, a causa della latenza d'azione degli inibitori della vitamina K. Se il trattamento anticoagulante iniziale è stato avviato con rivaroxaban, l'embriacazione non è necessaria perché il trattamento proseguirà con la stessa molecola. In alcune specifiche situazioni il trattamento anticoagulante parenterale, soprattutto con EBPM, può o dovrebbe essere mantenuto senza embriacazione con inibitori della vit K: esempi sono la necessità di una trombolisi, procedure diagnostiche invasive, procedure chirurgiche urgenti, politrauma, elevato rischio emorragico, gravi difficoltà logistiche. In presenza di alcune neoplasie maligne attive il trattamento con EBPM rappresenta la prima scelta (Kearon, 2012).

La mobilitazione precoce deve essere sempre favorita, quando possibile.

L'avvio di un trattamento anticoagulante a dosi terapeutiche richiede di norma una conferma diagnostica strumentale. In caso di un possibile ritardo diagnostico, elevata probabilità clinica di TVP

TABELLA V. — Criteri di esclusione di un trattamento domiciliare della TVP.

-
- Rifiuto di un trattamento domiciliare
 - TVP Massiva
 - Edema di tutto l'arto
 - Acrocianosi
 - Phlegmasia cerulea dolens
 - TVP iliaca o cavale
 - EP sintomatica
 - EP a rischio intermedio-alto
 - Necessità di ossigenoterapia
 - Rischio elevato di sanguinamento con anticoagulanti
 - Sanguinamento attivo
 - Sanguinamento da meno di 4 settimane
 - Recente chirurgia o trauma (< 7 gg)
 - Trombocitopenia $PLT < 100000 \times 10^6/L$
 - Coagulopatia $INR > 1,4$; $aPTT > 40$ sec
 - Metastasi intracerebrali o intraepatiche
 - Necessità di ossigenoterapia
 - Insufficienza renale moderata-severa
 - Insufficienza epatica severa
 - Ipertensione arteriosa non controllata
 - Comorbilità o necessità specifiche
 - Necessità di ricovero per la patologia di base
 - Dolore severo TVP/altro che richiede analgesia con oppiacei
 - Comorbilità severe
 - Demenza – problemi di comunicazione
 - Immobilizzazione forzata
 - No se MMG visita a domicilio
 - No se prelievo INR domiciliare
-

(usando ad esempio lo Score di Wells), basso rischio emorragico ed assenza di altre controindicazioni è ragionevole considerare la somministrazione di dosi terapeutiche di anticoagulante a rapida azione, successivamente sospendibili in caso di mancata conferma diagnostica. E' di tutta evidenza che dovrà essere compiuto ogni sforzo per minimizzare l'eventuale ritardo diagnostico.

Scelta della sede del trattamento

Il trattamento iniziale della TVP può essere domiciliare o ospedaliero. A patto che sia fatta un'adeguata selezione dei pazienti candidabili, il trattamento domiciliare della TVP è altrettanto efficace e sicuro di quello ospedaliero, produce riduzione dei costi ed aumento della qualità di vita per pazienti e familiari (Kearon, 2012; Koopman, 1996; Levine, 1996; Bullwer, 1998). Il trattamento domiciliare della TVP richiede un "set" minimo di condizioni idonee a garantire un buon grado di sicurezza, riassunte nelle Tabelle V e VI. La deambulazione precoce non aumenta il rischio di EP, a patto che siano assenti segni di EP, che sia somministrata terapia anticoagulante a rapida azione ed elastocompressione.

TABELLA VI. — Criteri di scelta per il trattamento domiciliare della TVP.

-
- Assenza di criteri di esclusione dal trattamento domiciliare (tab.14)
 - Attenta valutazione dell'aderenza attesa ai trattamenti
 - Adeguata informazione a paziente e "caregivers" (coscienza del problema, automedicazione, comportamento in caso di eventi avversi)
 - Disponibilità di alcuni parametri di laboratorio (emocromo con conta piastrinica, PT/INR, aPTT, s-urea, s-creatinina)
 - Stima della clearance della creatinina
 - Sorveglianza medico-infermieristica nei modi più opportuni, anche adottando tecnologia informatica
 - Possibilità di dosare l'INR, nei casi che lo prevedono
 - Facile accesso alle strutture di urgenza/emergenza in caso di eventi avversi
-

Il trattamento ospedaliero dovrà essere, in generale, riservato: ai casi più gravi, ai casi che soddisfano i criteri di esclusione da un trattamento domiciliare e in generale a tutti quei casi per i quali si ritiene opportuno un monitoraggio dell'attività farmacologica (es. peso corporeo molto basso o molto elevato ecc.). I costi a carico delle famiglie dei pazienti avviati al trattamento domiciliare non potranno essere inaccettabilmente elevati. La Tabella VII sintetizza alcune note d'utilizzo dei farmaci anticoagulanti correnti. Nella Tabella VIII sono descritte le principali controindicazioni alla terapia anticoagulante.

Elastocompressione

L'utilità dell'applicazione della contenzione elastica, con bendaggio fisso adesivo nella fase iniziale e con calza elastica (compressione alla caviglia di 30-40 mmHg) alla dimissione, è stata confermata da studi randomizzati che dopo cinque anni di follow-up in pazienti con recente TVP hanno osservato una sindrome post-trombotica di entità moderata solo nel 12% della popolazione controllata e di entità maggiore (ulcera o recidiva di TVP) solo nel 6% dei pazienti (Prandoni, 2009).

Alcuni preferiscono l'impiego di compressione anelastica dell'arto con fascia di tipo forte, non adesiva, applicata dal piede alla coscia; altri quello di una contenzione elasto-adesiva. Qualora non fosse possibile garantire l'applicazione idonea delle fasciature di cui sopra, può essere in alternativa applicata una calza antitrombo, ma solo durante la permanenza a letto, giacché la calza antitrombo è insufficiente se il paziente si alza e va sostituita con calza elastica di adeguata classe di compressione.

TABELLA VII. — *Note d'uso dei principali farmaci anticoagulanti.**Trattamento con ENF:*

- Ospedalizzazione e personale addestrato se terapia endovena
- Bolo e.v. (5000 U) + infusione continua e.v. (dosaggio iniziale di circa 1250 U/ora) o a dosi fisse s.c. (12500 U ogni 12 ore). Sono disponibili schemi alternativi basati sul peso corporeo.
- Successivo aggiustamento del dosaggio mediante misurazione seriata dell'aPTT, usando appositi nomogrammi.
- Conta piastrinica seriata (diagnosi precoce della piastrinopenia indotta da eparina – HIT (T), iniziando usualmente fra il quinto ed il settimo giorno di terapia, dopo 48 ore in caso di precedente esposizione all'eparina. In caso di terapia eparinica prolungata la ripetizione seriata del test può essere interrotta dopo circa 20-30 giorni.

Trattamento con EBPM:

- Somministrazione s.c. a un dosaggio generalmente aggiustato sul peso corporeo, specifico per ogni singola eparina in commercio con prese ogni 12 ore oppure ogni 24 ore.
- Monitoraggio dell'attività generalmente non necessario; in casi selezionati è possibile dosare l'attività anti-Xa (valori soglia non standardizzati).
- Conta piastrinica seriata, con le stesse modalità previste per l'ENF. Considerato il minor rischio di HIT(T), alcuni esperti hanno elaborato una classificazione di rischio di HIT-T che consentirebbe di evitare il test di laboratorio nei soggetti a basso rischio (citazione).

Trattamento con fondaparinux:

- Somministrazione s.c. a un dosaggio fisso ogni 24 ore.
- Tre dosaggi: 7,5 mg dose standard terapeutica; 5 mg se il peso corporeo < 50 kg; 10 mg se il peso corporeo è > 100 Kg.
- Monitoraggio dell'attività generalmente non necessario; in casi selezionati è possibile dosare l'attività anti-Xa con calibratori specifici per fondaparinux (valori soglia non standardizzati).
- Non è previsto il controllo seriato routinario della conta piastrinica.

Trattamento con inibitori della vitamina K:

- L'emivita più breve dei fattori anticoagulanti naturali vitamina K-dipendenti controindica la somministrazione isolata di questi farmaci durante la fase acuta della terapia, che richiede sempre la concomitante somministrazione di eparine/fondaparinux.
- Embricazione della terapia parenterale con quella orale:
- Iniziare la somministrazione già dal primo giorno di trattamento, preferibilmente senza dosi di carico
- Embricare fino a che l'INR raggiunge il range raccomandato, di regola fra 2 e 3.
- La durata del trattamento eparinico dovrebbe essere la più breve possibile ma non dovrebbe essere inferiore ad almeno 5 giorni.
- Proseguimento con la sola terapia orale per INR in range terapeutico per almeno 24 ore.
- Posticipare somministrazione se:
 - previsione di una procedura medica o chirurgica, trombolisi, inserimento di filtro cavale, pazienti multi-traumatizzati, altre situazioni a rischio
- Evitare somministrazione se
 - rischio di incidenti emorragici cerebrali, cadute frequenti, scarsa compliance, pazienti oncologici, difficoltà logistiche ecc.). In tutti questi casi non vi sarà embricazione e la terapia dovrà essere proseguita con altri farmaci; fra questi sono attualmente considerate preferibili le EBPM e potrebbero essere presi in considerazione i nuovi anticoagulanti orali.

Trattamento con rivaroxaban:

- Somministrazione orale fin dal primo giorno ad una dose di attacco di 15 mg ogni 12 ore per 21 giorni seguito da un dosaggio di mantenimento di 20 mg ogni 24 ore.
- Non richiede concomitante terapia eparinica
- Monitoraggio dell'attività generalmente non necessario; Il PT (non l'INR) misurato con Neoplastin Plus correla entro certi limiti con l'attività di rivaroxaban. In casi selezionati è possibile stimare la concentrazione del farmaco mediante test anti-Xa con calibratori specifici per rivaroxaban (TecnoView TechnoClone®).
- Non è previsto il controllo seriato routinario della conta piastrinica.

Tutti i pazienti con TVP dovrebbero indossare una calza elastocompressiva, con compressione alla caviglia di 30-40 mmHg per almeno sei mesi - 2 anni ed in ogni caso se dovessero comparire segni di SPT. (Prandoni, 2009; Pesavento, 2010; Kearon, 2012) Un recente studio randomizzato ha dimostrato che la calza elastocompressiva alla coscia non offre una migliore protezione rispetto al gambaletto, che può permettere una più elevata aderenza al trattamento, perché spesso più gradito ai pazienti ed è meno costoso (Sajid, 2006).

Trombolisi e trombectomia chirurgica

Quando, all'esordio clinico o nonostante un adeguato trattamento anticoagulante, si sviluppa un quadro di gangrena venosa incipiente, la rapida rimozione del materiale trombotico occludente i vasi iliaco-femorali è indicata per il salvataggio dell'arto e del paziente (Nicolaidis, 2006; Kearon, 2012). Si ipotizza inoltre che la rapida ricanalizzazione del lume venoso colpito durante una TVP possa preservare la funzione valvolare venosa ed impedire i fenomeni emodinamici associati allo sviluppo del-

TABELLA VIII. — *Controindicazioni alla terapia anticoagulante.**Absolute*

- Grave episodio emorragico in atto (sia esso postoperatorio, traumatico o spontaneo);
- Recente intervento neurochirurgico o recente emorragia a carico del sistema nervoso centrale;
- Gravi diatesi emorragiche congenite o acquisite.

Relative

- Ipertensione arteriosa di grado elevato resistente alla terapia ipotensiva;
- Trauma cranico recente;
- Endocardite batterica;
- Recenti episodi di sanguinamento gastro-intestinale;
- Grave insufficienza epatica o renale;
- Retinopatia proliferativa diabetica;
- Piastrinopenia (conta piastrinica <100.000/mm³).

la SPT. Ciò vale in particolar modo quando la TVP colpisce i vasi iliaco-femorali, a più elevato rischio di SPT. La terapia trombolitica può essere sistemica, regionale, con inserimento di catetere o farmaco meccanica, mediante l'uso di trombolisatori meccanici di vario tipo. Al di fuori dell'indicazione per il salvataggio d'arto, il bilancio fra efficacia (riduzione dei sintomi, della PTS, delle recidive tromboemboliche) e rischi resta tuttora incerto; i principali determinanti di rischio sono quello emorragico, il rischio chirurgico, la complessità tecnica, alcune complicazioni non emorragiche; da considerare anche i costi elevati e il dispendio di risorse impiegate. La grande eterogeneità metodologica degli studi pubblicati non consente almeno per ora conclusioni definitive sull'argomento e le Linee Guida disponibili limitano generalmente l'uso della terapia ripercussiva a casi selezionati (Nicolaidis, 2006; Kearon, 2012). La trombolisi regionale con catetere sembra particolarmente promettente sia in termini di efficacia sia di sicurezza (Elsharawy, 2002; Enden, 2009). Se disponibili ed in mani esperte, la trombolisi farmaco-meccanica e quella regionale sembrano preferibili a quella sistemica, soprattutto per il ridotto rischio emorragico.

I farmaci trombolitici più usati nella TVP sono l'rt-PA e l'urochinasi. La streptochinasi è stata usata soprattutto in anni meno recenti e sembra avere un rischio emorragico maggiore. Non esiste uniformità di comportamento nella scelta del farmaco ottimale, dei dosaggi, della durata dell'infusione (Prandoni, 2008). La streptochinasi è stata prevalentemente utilizzata alla dose di 100.000 UI/h, quasi sempre preceduta da una dose di carico di 250.000 UI, per una durata variabile da alcune ore a 3-6 giorni. L'urochinasi è stata usata a dosi variabili dal 700 a 4.000

TABELLA IX. — *Controindicazioni alla trombolisi farmacologica.**Absolute:*

- Precedente ictus emorragico o recente accidente cerebrovascolare non emorragico
- Sanguinamento interno attivo
- Neoplasia intracranica o recente trauma cranico
- Sospetta dissecazione aortica
- Intervento chirurgico recente (nelle ultime due settimane)
- Gravidanza
- PA > 200/120 mmHg
- Allergia a streptochinasi o APSAC (utilizzare tPA)

Relative

- Ipertensione arteriosa severa >180/100 mmHg
- Diatesi emorragica o uso in corso di anticoagulanti
- Storia di pregresso accidente cerebrovascolare non emorragico con completo recupero
- Trauma o intervento chirurgico da oltre due settimane
- Malattia ulcerosa peptica attiva
- Retinopatia emorragica
- Pregresso trattamento con SK o APSAC

UI/Kg/h per una durata variabile da alcune ore a 2-7 giorni, da sola o in associazione all'eparina. Dosi inferiori alle 2.000 UI/Kg/h sembrano sufficientemente efficaci ma con minor rischio emorragico. Il t-PA/rt-PA è stato utilizzato a dosi variabili fra 50 e 150 mg complessivi, da poche ore ad alcuni giorni, quasi sempre associato a ENF. La terapia fibrinolitica sistemica deve essere attuata da medici esperti, in ambiente ospedaliero, dotato di adeguate attrezzature di monitoraggio. Un trattamento fibrinolitico prolungato richiede il monitoraggio dei fattori della coagulazione, a scopo cautelativo. Anche se l'allungamento di PTT e tempo di trombina (TT) possono essere utilizzati per valutare l'effetto biologico del trattamento trombolitico, non vi è un adeguato metodo di monitoraggio della terapia. Il parametro che meglio ne riflette l'efficacia è il TT, ma non esiste una chiara correlazione con la clinica. Alla sospensione, il trattamento va continuato con eparina e.v. a dosi terapeutiche, se l'aPTT ratio non è già superiore a 2. Nella Tabella IX sono descritte le principali controindicazioni alla trombolisi farmacologica.

La rimozione chirurgica del trombo risulta possibile o efficace solo nei pazienti con trombosi di durata inferiore ai 15 giorni, anche se i migliori risultati si ottengono nelle trombosi inferiori ai 7 giorni; d'altra parte anche il trattamento trombolitico risulta inefficace nelle trombosi inveterate. La mortalità chirurgica è modesta o assente e i risultati tardivi sembrano buoni, con riportate pervietà elevate — del 58%, dell'84%, pervietà iliaca del 72%. Non sono considerati indicati per l'intervento i pazienti con

scarsa aspettativa di vita o con lesioni retroperitoneali infiammatorie o neoplastiche, coagulopatie, malattie arteriose periferiche o cardiache (Juhan, 1991; Comerota, 2012; Kearon, 2012). Non sono disponibili studi di confronto diretto fra trombectomia chirurgica e trombolisi farmacologica.

In sintesi, con l'eccezione della gangrena venosa incipiente, il trattamento di scelta della TVP resta quello anticoagulante. I pazienti che potrebbero ricevere un vantaggio dalla terapia riperfusiva, soprattutto con trombolisi regionale con catetere, sono quelli con TVP iliaco-femorali, sintomatologia presente da meno di due settimane, assenza di significative comorbilità (pazienti giovani), aspettativa di vita maggiore di un anno, assenza delle controindicazioni descritte nella Tabella V. Requisito necessario nel considerare l'indicazione a una qualsiasi tecnica di rimozione del materiale trombotico durante una TVP acuta, è la disponibilità di un centro dotato di esperienza e tecnologia adeguate. Un adeguato trattamento anticoagulante deve essere garantito a tutti i pazienti sottoposti a trombolisi o trombectomia, con le stesse modalità e principi adottati nei pazienti trattati con sola terapia anticoagulante.

Posizionamento di un filtro cavale

Il posizionamento di un filtro cavale prevede una diagnosi accertata di TVP e l'esecuzione preventiva di una cavografia inferiore per valutare la sede dello sbocco delle vene renali, la pervietà della cava e il suo calibro; quest'ultimo dato è indispensabile nella scelta del tipo di filtro per un corretto ancoraggio alle pareti cavali. I filtri cavali sono dispositivi validi e semplici da impiantare, ma non rappresentano una protezione aggiuntiva nei pazienti con malattia tromboembolica che possono essere trattati efficacemente con terapia anticoagulante. Sono disponibili filtri definitivi che non possono essere rimossi e filtri rimovibili, muniti di un dispositivo che ne consente la rimozione entro un ampio spazio temporale (anche superiore ai sei mesi). Gli studi disponibili evidenziano che il posizionamento di un filtro cavale riduce l'incidenza di embolia polmonare ma può esporre i pazienti a un rischio più elevato di recidive trombotiche, trombosi sintomatica e asintomatica del filtro e forse a un rischio più elevato di SPT (Decousus, 1998; Streiff, 2000; Fox, 2008). Inoltre, pur riducendo il rischio di EP, un filtro cavale non lo elimina completamente (fonti emboligene possono provenire

TABELLA X. — *Indicazioni al posizionamento di un filtro cavale.*

-
- TVP prossimale o EP di recente insorgenza e;
 - Controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante, permanente o transitoria
 - Complicazioni, anche temporanee della terapia anticoagulante:
 - Se la complicazione è temporanea (es. emorragia maggiore), la scelta migliore è probabilmente quella di un filtro rimovibile.
 - Inefficacia (EP ricorrenti e/o progressione della TVP) di terapia anticoagulante ben condotta
 - Paziente sottoposto a PEA polmonare per ipertensione polmonare cronica tromboembolica.
-

da altri distretti in pazienti predisposti). I filtri rimovibili potrebbero ridurre il rischio di TVP associata al filtro, ma è esperienza comune che in molti casi il filtro non sarà rimosso e diventerà definitivo. Non è chiaro se i filtri rimovibili non rimossi conferiscono un più elevato rischio trombotico dei filtri definitivi. Il posizionamento di un filtro cavale è raramente associato a complicazioni non emorragiche: perforazione della vena cava, prevalentemente asintomatica e senza conseguenze cliniche, migrazione del filtro, rara ma potenzialmente temibile per le eventuali complicazioni cardiache.

Le indicazioni comunemente accettate al posizionamento di un filtro cavale sono riassunte nella Tabella X (Kearon, 2012; Garcia, 2012). Altre possibili indicazioni (es. TEV con ridotta riserva cardiopolmonare, embolia polmonare cronica non trattata, trombo flottante in vena cava, politrauma, gravidanza, chirurgia bariatrica o a elevato rischio di TEV) non sono attualmente suffragate da sufficienti evidenze scientifiche.

Salvo casi particolari, la presenza di un filtro cavale non dovrebbe modificare la durata della concomitante terapia anticoagulante, nei casi in cui questa può essere nuovamente somministrata.

Terapia a lungo termine ed estesa

Tutti i pazienti con TVP prossimale dovrebbero ricevere un trattamento anticoagulante a dosi terapeutiche per almeno tre mesi (Kearon, 2012). Trattamenti più brevi hanno evidenziato un aumentato rischio di recidive senza una significativa riduzione del rischio emorragico.

Terapia estesa

Dopo i primi tre mesi di terapia anticoagulante il rapporto fra rischio di recidiva tromboembolica e ri-

TABELLA XI.—*Profilo di rischio tromboembolico venoso basale.*

- Se TVP secondaria a un fattore di rischio maggiore e transitorio (es. Chirurgia maggiore, traumi importanti ecc.) la frequenza di recidive è generalmente minore al 2%/anno e di circa il 3% dopo 5 anni;
- Se TVP secondaria a fattori di rischio minori transitori (es. trauma minore, terapia estrogenica, voli di lunga durata, gravidanza), la frequenza di recidiva è di circa il 5%/anno e di circa il 15% a 5 anni.
- Se TVP idiopatica la frequenza di recidiva è fra il 5% e il 10% /anno e di circa il 30% dopo 5-8 anni.
- Se difetto trombofilico maggiore il rischio è simile
- Se due o più recidive il rischio è di circa il 10%/anno
- Se cancro attivo, il rischio di recidiva è massimo e si ritiene che si attesti attorno al 15%/anno.
- La presentazione clinica distale isolata conferisce un rischio circa dimezzato di recidive

schio emorragico deve essere rivalutato allo scopo di indicare o meno il proseguimento della terapia.

Il rischio di recidiva è grossolanamente inquadrabile in un profilo di rischio basale (relativo all'episodio acuto) e in uno post-basale (relativo al periodo successivo al trattamento a lungo termine) (vedi Tabella XI). In generale si ritiene ragionevole considerare un trattamento anticoagulante esteso quando la frequenza attesa di recidive supera la soglia del 5%.

Altri fattori di rischio o protettivi noti (sesso maschile, obesità, etnia asiatica, gruppo sanguigno ecc.) non sono sufficientemente utili per una scelta ragionata della terapia, almeno quando considerati isolatamente.

La valutazione del profilo di rischio post-basale si basa sull'evidenza che la presenza di residuo trombotico persistente e/o di un'elevata concentrazione di D-dimero, misurata dopo la sospensione della terapia anticoagulante sono associati a un aumento di rischio di recidive tromboemboliche di circa 1.5 – 2 volte e 2- 2.5 volte, rispettivamente. Due studi italiani hanno dimostrato che la sospensione della terapia anticoagulante nei pazienti con ricanalizzazione completa della TVP o D-dimero normale li espone a un numero significativamente più basso di recidive (Prandoni, 2009/2; Palareti, 2006). Il tasso residuo annuale di recidive di circa il 4,5 – 6% in questi pazienti non consente, d'altra parte, raccomandazioni stringenti circa l'uso routinario di queste strategie nel modificare la durata del trattamento anticoagulante. In attesa di ulteriori conferme sull'utilità di questi approcci terapeutici il clinico potrebbe considerare anche questi parametri fra quelli utili a formare il giudizio sulla durata della terapia nel singolo paziente. Si segnala la disponibilità di scores di valutazione del rischio di recidiva, basata su predittori di rischio

clinici e strumentali, ma la loro validazione formale richiede ulteriori conferme.

Il rischio emorragico non è facilmente valutabile per l'assenza di metodi semplici per la sua stima (Palareti, 1996; Prandoni, 2008). Nell'ultima edizione delle linee guida sul TEV dell'ACCP è stata proposta una classificazione del rischio emorragico maggiore in dodici classi di rischio utili per un orientamento decisionale (Kearon, 2012). In ogni caso il concetto fondamentale che dovrebbe essere tenuto ben presente è che, in presenza di rischio emorragico moderato o elevato è necessario giustificare l'eventuale estensione del trattamento (oltre i primi tre mesi di terapia), in pratica ciò potrà avvenire nei pazienti con cancro attivo o in pazienti selezionati. Nei pazienti con rischio emorragico intermedio, l'indicazione alla prosecuzione del trattamento anticoagulante dovrebbe essere ispirata a un attento bilancio del rapporto rischi-benefici.

La terapia anticoagulante standard è basata sugli inibitori della vitamina K (warfarina, acenocumaro- lo), a dosaggio idoneo a mantenere l'INR fra 2 e 3. In alternativa possono essere somministrate EBPM, tenendo presente la loro maggiore maneggevolezza ma anche i loro potenziali limiti (potenziale rischio di osteoporosi, ripetute iniezioni s.c. e relativi effetti avversi, incertezze sul dosaggio in alcune categorie di pazienti.) Le EBPM sono di prima scelta nei pazienti con cancro attivo, specialmente in presenza di adenocarcinomi e/o localizzazione polmonare, intestinale, pancreatico. In questo caso dopo un mese di dosaggio a dosi terapeutiche, generalmente a dosi frazionate, si può proseguire il trattamento con circa 2/3 del dosaggio iniziale in un'unica somministrazione giornaliera (Lee, 2003). I nuovi anticoagulanti orali sono stati testati per una durata massima di terapia di circa due anni; d'altra parte anche per le EBPM le maggiori evidenze nell'uso esteso derivano, sono indirette.

L'introduzione dei nuovi farmaci anticoagulanti potrebbe modificare gli attuali orientamenti sulla durata del trattamento, se i dati degli studi registrativi, che hanno mostrato globalmente maggiore sicurezza e maneggevolezza rispetto alla terapia anticoagulante standard, saranno confermati (Bauersachs, 2012). Recenti evidenze sull'efficacia e sicurezza delle statine e dell'acido acetilsalicilico nel ridurre le recidive tromboemboliche sono interessanti ma sembra prematuro formulare specifiche raccomandazioni sul loro eventuale uso nel trattamento esteso della TVP.

In sintesi:

— In generale un trattamento anticoagulante prolungato oltre i primi tre mesi dovrebbe essere sempre considerato nei pazienti con TVP fino a che il beneficio atteso dal trattamento è superiore ai suoi rischi e sia accettato dal paziente.

— I pazienti dovrebbero essere coinvolti nel processo decisionale che li riguarda e le loro preferenze attentamente considerate.

— I pazienti in trattamento anticoagulante esteso oltre i primi tre mesi, devono ricevere una valutazione periodica del rapporto rischi-benefici e della sussistenza dei requisiti per un trattamento prolungato.

— In presenza di una TVP prossimale secondaria a fattori di rischio maggiori transitori e reversibili la durata complessiva della terapia anticoagulante non dovrebbe essere maggiore di tre mesi.

— In presenza di una TVP prossimale secondaria a fattori di rischio non maggiori transitori e reversibili la durata complessiva della terapia anticoagulante non dovrebbe essere minore di tre mesi. In presenza di basso rischio emorragico ed in funzione dello specifico profilo di rischio trombotico potrebbe essere considerato un prolungamento della terapia per ulteriori 3-6 mesi.

— In presenza di una TVP prossimale idiopatica la durata complessiva della terapia anticoagulante non dovrebbe essere inferiore ai 3-6 mesi. In presenza di un basso rischio emorragico dovrebbe essere considerato un trattamento prolungato, a tempo indefinito, con rivalutazioni annuali dell'indicazione. L'uso di predittori post-basali potrebbe essere utile nell'elaborazione della scelta clinica.

— In presenza di una TVP prossimale secondaria a sindrome LAC/APA o difetti trombofilici maggiori e basso rischio emorragico, la durata complessiva della terapia anticoagulante dovrebbe essere a tempo indefinito, con annuali rivalutazioni dell'indicazione. In presenza di rischio emorragico moderato/elevato, la scelta terapeutica dovrà essere valutata su base individuale.

— In presenza di una TVP prossimale secondaria a cancro, la durata complessiva della terapia anticoagulante dovrebbe prolungata finché sussistono le condizioni di chiara o sospetta attività della neoplasia maligna e/o il paziente è in terapia antitumorale, con periodiche rivalutazioni del rischio emorragico. In caso di TVP recidivante durante terapia anticoagulante orale l'inibitore della vitamina K dovrebbe

essere sostituito con EBPM. Gli studi con rivaroxaban hanno solo marginalmente interessato pazienti oncologici, pertanto non se ne consiglia l'uso in questi pazienti fino a che non saranno disponibili evidenze specifiche.

— In presenza di una TVP prossimale secondaria a fattori di rischio persistenti e basso rischio emorragico, la durata complessiva della terapia anticoagulante dovrebbe essere prolungata fino alla rimozione/scomparsa del fattore di rischio, con periodiche rivalutazioni del rischio emorragico.

Trombosi venosa profonda distale isolata (TVPDI)

Le evidenze scientifiche disponibili sono tuttora insufficienti e controverse nell'identificare il miglior trattamento della TVPDI. Il rischio di recidive tromboemboliche è minore di un fattore pari a circa 5 volte rispetto alla TVP prossimale ed è minimo (~ 1%) nelle forme secondarie a fattori di rischio maggiori e transitori e nelle localizzazioni muscolari. Il rischio di SPT, pur lievemente aumentato rispetto a soggetti senza TVP, sembra significativamente minore rispetto alla TVP prossimale. Il rischio di un'estensione prossimale della TVPDI non trattata nei vasi profondi prossimali non è generalmente superiore al 10-15% (3). Un trattamento anticoagulante a dosi terapeutiche non prolungato oltre i primi tre mesi è generalmente consigliato quando la TVPDI è fortemente sintomatica, quando interessa i vasi tibio-peroneali e/o quando sono presenti uno o più fattori di rischio di estensione prossimale (D-Dimero elevato, lunghezza del trombo > 5 cm, interessamento di vasi multipli, dilatazione del lume > 7 mm, presentazione idiopatica, presenza di cancro attivo, pregresso TEV, comparsa durante ricovero). In caso di trombosi muscolari o a basso rischio di estensione è possibile considerare la sola sorveglianza ecografica seriata per due settimane con il successivo avvio di un trattamento in caso di estensione della trombosi, oppure può essere considerato un trattamento anticoagulante più breve, generalmente non inferiore alle quattro settimane, senza embriacazione con warfarina e con un controllo ecografico per valutare se continuare il trattamento fino a tre mesi o se sospenderlo definitivamente. In tutti i casi è consigliabile adottare l'elastocompressione graduata, almeno durante il periodo di trattamento.

TVP durante la gravidanza e il puerperio

In presenza di una diagnosi di TVP acuta durante la gravidanza i farmaci di prima scelta sono le EBPM s.c. a dosi aggiustate sul peso corporeo (4,23). In caso di insufficienza renale può essere considerata l'ENF, inizialmente e.v. o s.c., successivamente s.c a dosi aggiustate sull'aPTT. Si sconsiglia l'uso di inibitori della vitamina K e nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, rivaroxaban, apixaban). La trombolisi deve essere riservata ai casi nei quali vi è immediato pericolo di vita per la madre. In presenza di anamnesi positiva o occorrenza di severe reazioni allergiche a eparina o HIT il farmaco suggerito è il danaparoid; se indisponibile può essere considerato fondaparinux a dosi terapeutiche. La terapia anticoagulante dovrebbe essere mantenuta fino ad almeno 6 settimane dopo il parto e di durata minima pari ad almeno 3 mesi. La terapia eparinica di regola potrà essere sospesa 24 ore prima del parto programmato. Nel puerperio la terapia eparinica può essere mantenuta o embricata con warfarin e proseguita quindi con warfarin (INR fra 2 e 3), anche in caso di allattamento. Si suggerisce di non usare fondaparinux o rivaroxaban durante l'allattamento al seno materno.

TROMBOSI VENOSA AXILLO-SUCCLAVIA

La trombosi venosa axillo-succlavia, rappresenta il 5-10% del totale delle TVP. La grande maggioranza degli episodi (60-70%) interviene in portatori di catetere venoso centrale o Pace-Makers, e nei portatori di malattie neoplastiche (polmone, timoma, linfoma), il restante 30% è classificabile come idiopatico e comprende la sindrome di Paget-Von Schroetter (trombosi da sforzo) e le secondarie a Sindrome dello stretto toracico (Engelberger, 2012; Martinelli, 2012). Non è stata rilevata una stretta associazione con la terapia ormonale sostitutiva ma quando questa si associ ad una trombofilia il rischio aumenta di tre volte (Martinelli, 2012).

La limitata frequenza, rispetto all'arto inferiore, viene giustificata dalla migliore attività fibrinolitica endoteliale, dal minor numero di valvole e dal maggiore esercizio muscolare delle vene dell'arto superiore (LG SICVE 2007). Il tratto venoso più frequentemente interessato è la vena succlavia-

vena giugulare, ma vi può essere interessamento della vena cava superiore e delle vene prossimali dell'arto interessato (Engelberger, 2012; Martinelli, 2012).

Le complicanze più frequenti sono rappresentate dall'embolia polmonare (5% ca), dalla sindrome della vena cava superiore (21-23% ca) e dalla sindrome post-trombotica (20-30% ca) (Martinelli 2012). Il rischio di recidiva è riportato tra il 2 e l'11% dei casi (Martinelli 2012) e più frequente tra i portatori di cancro, nel sesso femminile, nel sovrappeso ed obesità, con una sottostante trombofilia (Engelberger, 2012).

Nonostante non esistano studi mirati e nemmeno trials che considerino l'utilizzo di protocolli comprendenti diagnosi strumentale, valutazione dei valori di D-Dimero e score clinici di rischio, l'esame ultrasonografico con studio color ha rimpiazzato la flebografia nella diagnosi di TVP dell'arto superiore dimostrando in mani esperte una sensibilità del 97% ed una specificità del 96% (Engelberger, 2012).

Terapia

La terapia non differisce in maniera particolare da quella consigliata per le TVP dell'arto inferiore e prevede la somministrazione di eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare o fondaparinux, con preferenza per le due ultime opzioni, seguite da un trattamento di almeno tre mesi con warfarin con target INR compreso tra 2 e 3 (Engelberger, 2012; Martinelli, 2012, Kearon, 2012). Nel paziente neoplastico il trattamento dovrebbe prevedere la somministrazione di eparina a basso peso molecolare sino alla permanenza del rischio trombotico (Engelberger, 2012).

Nelle trombosi da catetere venoso centrale questo dovrebbe essere rimosso dopo almeno 3-5 giorni di adeguata terapia anticoagulante (Engelberger, 2012), ed il trattamento proseguito per almeno tre mesi. Nel caso il catetere venoso sia funzionante e non possa essere rimosso il trattamento dovrebbe proseguire sino alla sua rimozione (Engelberger, 2012; Kearon, 2012).

La terapia fibrinolitica è raccomandata in casi particolari (per es.: atleti, musicisti, grave compromissione neurogenica) ed in pazienti con sintomatologia severa, trombosi succlavio-ascellare insorta da meno di 14 giorni buone condizioni generali e speranza di vita > ad un anno, basso rischio emorragico. Si

suggerisce la trombolisi loco-regionale nei confronti della sistemica per la minore incidenza di complicanze, dopo la trombolisi il trattamento anticoagulante dovrebbe avere una durata analoga alle altre forme (Kearon, 2012).

Il trattamento chirurgico della sindrome dello stretto toracico non è routinariamente raccomandato. La presenza di una sindrome dello stretto toracico dovrebbe essere ricercata entro il terzo mese di follow-up ed il trattamento chirurgico considerato in caso di conferma anche flebografica dinamica dell'ostruzione venosa (Engelberger 2012).

Raccomandazioni

Gli US costituiscono l'esame di prima scelta per la diagnosi di trombosi venosa axillo-succlavia. Grado B Ia

La flebografia trova indicazione nei casi dubbi, quando si intenda effettuare una terapia trombolitica. Lo studio dinamico dello stretto toracico va eseguito a trombosi risolta.

Grado C IIb

La trombolisi (loco-regionale o con cateterismo) è indicata nelle trombosi recenti nelle seguenti situazioni: trombosi da sforzo, pazienti giovani, necessità di recupero funzionale completo dell'arto.

Grado C IV

Tutti i pazienti vanno sottoposti a terapia anticoagulante preferibilmente per 3 mesi.

Grado B Ia

Nelle trombosi secondarie a catetere, se possibile, questo va rimosso.

Grado B Ib

LA TROMBOCITOPENIA INDOTTA DA EPARINA

La trombocitopenia indotta da eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT) è una grave complicazione del trattamento con eparina non frazionata o eparine a basso p.m., che espone anche a rischio vitale, e che si verifica in una percentuale variabile, ma che può raggiungere anche il 3% dei pazienti che ricevono eparina per più di 5 giorni (Greinacher, 2006).

La HIT è causata dalla produzione indotta dall'eparina di anticorpi IgG rivolti a complessi che si for-

mano tra fattore piastrinico 4 e molecole di eparina; questi anticorpi sono in grado di attivare le piastrine causando generazione di trombina e quindi uno stato protrombotico. La HIT si associa ad un elevato rischio di trombosi venosa e/o arteriosa durante il trattamento eparinico. La prognosi dipende da: precocità del sospetto, rapida diagnosi, interruzione del trattamento eparinico e ricorso ad un trattamento anticoagulante alternativo.

La diagnosi di HIT si basa su criteri clinici e di laboratorio. In particolare è raccomandato l'impiego dello score cosiddetto "4Ts" (trombocitopenia, tempo della sua comparsa, presenza di trombosi, altre possibili cause di trombocitopenia; vedi Figura 3), proposto da Warkentin *et al.* (Warkentin, 2003) che consente di quantificare la probabilità clinica della presenza di HIT e, di conseguenza, orientare il management clinico e di diagnostica di laboratorio (determinazione degli anticorpi specifici IgG) dei pazienti. Per la conferma o esclusione della presenza di HIT può essere adottata una procedura diagnostica basata sulla probabilità clinica pre-test ricavata dallo score 4Ts. (bassa = 0-3, intermedia = 4-5, alta = 6-8) (Pouplard, 2007).

Le più recenti linee-guida dell'ACCP (Linkins, 2012) danno chiare indicazioni circa il management di pazienti con sospetta o diagnosticata HIT. Nei pazienti che ricevono eparina i controlli delle piastrine devono essere eseguiti con modalità diverse a secondo del grado di rischio di presenza di HIT. Le piastrine devono essere monitorate con frequenza (ogni 2-3 gg, dal 4° giorno di trattamento e fino al 14° giorno o fine del trattamento) solo nei soggetti il cui rischio di HIT sia > 1%, mentre in quelli con rischio < 1% le piastrine possono non essere monitorate. In pazienti con forte sospetto di HIT è raccomandato non iniziare un trattamento con antivitamina K almeno fino a quando le piastrine siano ritornate sopra le 150.000, e se già iniziato tale trattamento è indicato sospenderlo. In caso di forte sospetto o accertata diagnosi di HIT e presenza di evento trombotico è indispensabile somministrare un trattamento anticoagulante alternativo all'eparina. In caso di una trombocitemia molto severa è controindicata la trasfusione di piastrine, salvo in presenza di emorragia o di elevato rischio emorragico. Quando possibile è raccomandabile rimandare chirurgia o manovre invasive in pazienti con HIT fino a quando diventi negativa la presenza degli anticorpi.

Trombocitopenia indotta da eparina

2 Punti	1 Punto	0 Punti
Trombocitopenia		
— Caduta delle piastrine $\leq 50\%$ ma non inferiore a 20.000 μl	— Riduzione delle piastrine del 30-60% o a 10.000-20.000 μl — Riduzione delle piastrine direttamente dopo intervento chirurgico	— Caduta delle piastrine $< 30\%$ o $< 10.000 \mu\text{l}$
Tempo		
— 5°-10° giorno dopo l'inizio del trattamento con eparina — o immediatamente se il paziente era stato trattato con eparina 30 giorni prima	— Comparsa fra il 5° e 10° giorno dall'inizio dell'eparina, ma non chiara. — Comparsa dopo il 10° giorno	— Lenta riduzione delle piastrine dopo diversi giorni
Trombosi o altre complicazioni		
— Nuova trombosi venosa o arteriosa — Necrosi cutanea (sede iniettiva) — Reazioni sistemiche acute dopo il bolo di eparina	— Trombosi venosa ricorrente alle gambe — Lesioni cutanee eritematose — Sospetta, ma non provata, trombosi	— Nessuna
Altre cause di trombocitopenia		
— Nessun'altra causa per la riduzione delle piastrine	— Altre cause per la riduzione delle piastrine	— Cause certe per la riduzione delle piastrine

0-3 punti=bassa // 4-5 punti=media // 6-8 punti= elevata probabilità di trombocitopenia indotta da eparina (HIT).

Con uno score di oltre 3 punti, l'eparina deve essere sospesa, somministrare un anticoagulante alternativo.

Nota: uno score di 6 è possibile anche in assenza di trombosi!

ACCP-GUIDELINES⁴: con diagnosi o sospetto di HIT di tipo II, non si deve utilizzare dosi profilattiche ma dosi terapeutiche per l'anticoagulazione

Figura 3. — Lo score 4Ts.

PROFILASSI DELLE RECIDIVE TROMBOEMBOLICHE E PROFILASSI TROMBOEMBOLICA NELLE SITUAZIONI A RISCHIO

Profilassi delle recidive tromboemboliche

Le recenti linee guida internazionali hanno basato la durata del trattamento primariamente sulla presenza o assenza di fattori di rischio per TEV quali concomitanti malattie mediche gravi, chirurgia, immobilità, distinguendo tali eventi come provocati e non provocati (Gordon, 2012).

Alcuni studi inoltre, hanno dimostrato una correlazione diretta fra alcuni markers ed il rischio di recidiva trombotica, in particolare nel corso eventi idiopatici. Fra i markers di attivazione coagulativa sono considerati in maniera più approfondita i valori elevati del D-Dimero al termine della trattamento anticoagulante (Palareti, 2006), presenza di trombo residuo (Prandoni, 2009) e elevati valori del FVIII.

Alla luce dei più recenti studi clinici, si consiglia una profilassi antitrombotica nelle situazioni a rischio: pazienti medici allettati, per il periodo della ospedalizzazione, pazienti affetti da neoplasie in fase attiva, che richiedono periodi di ospedalizzazione, pazienti sottoposti ad interventi chirurgici o con trauma. Per quanto attiene la profilassi secondaria nei pazienti oncologici, argomento a tutt'oggi molto dibattuto, sappiamo con sicurezza che questa tipologia di pazienti presenta un elevato rischio di recidiva tromboembolica anche in corsi di terapia antitrombotica. Al momento non esistono studi che abbiano definito la durata ottimale degli eventi tromboembolici in corso di neoplasia e il ruolo della profilassi secondaria. Tale opzione terapeutico viene al momento considerata nei pazienti oncologici con fattori di rischio aggiuntivi per TEV ed in assenza di un aumentato rischio emorragico. Rimane, infine, ancora da definire completante il ruolo della profilassi primaria in pazienti affetti da neoplasia che ricevono trattamento antitumorali in regime ambulatoriale.

Per quanto attiene il ruolo dello screening trombofilico per la definizione del rischio di recidiva tromboembolica una recente metanalisi ha definito che al momento attuale non ci sono studi che indichino con chiarezza un ruolo in tal senso dello screening (Chon, 2009).

Per quanto attiene la profilassi della recidiva di TEV nelle donne in gravidanza, viene consiglia-

ta una profilassi antitrombotica post-partum per 6 settimane con EBPM a dosi profilattiche o intermedie in tutte le donne in gravidanza, con una storia di pregressi eventi TEV, che viene estesa anche al periodo pre-partum nelle pazienti in gravidanza con rischio moderato-alto per TEV (es: pazienti con pregresso episodio di TEV non provocato o associato a gravidanza o a terapia estro progestinica, recidive di TEV non provocato) Nelle pazienti a basso rischio per TEV (es pazienti con pregresso episodio di TEV secondario a fattore di rischio transitorio non correlato alla gravidanza o all'uso di estro progestinici) viene consigliata una sorveglianza clinica (De Stefano, 2006).

Profilassi nelle condizioni a rischio

— Viaggiatori di lunga percorrenza: con aumentato rischio di VTE (inclusi precedenti episodi di VTE, recente chirurgia o trauma, neoplasie in fase attiva, gravidanza, uso di estro progestinici, età avanzata, limitata mobilità, grave obesità o trombofilia nota) gambaletto elastico a compressione graduata 15-30 mmHg.

— Fecondazione assistita solo nel caso di sviluppo di una grave sindrome da iperstimolazione ovarica: si consiglia una profilassi antitrombotica per i 3 mesi successivi alla risoluzione della sindrome con EBPM.

— Donne in gravidanza in assenza di eventi di TEV ma con storia di trombofilia (fattore V Liden o mutazione della protrombina G20210A in omozigosi) e una anamnesi familiare positiva per TEV: profilassi ante-partum con dosi di EBPM profilattiche o intermedie e profilassi post-partum per 6 settimane con lo stesso schema terapeutico.

— In donne in gravidanza con tutte le altre forme di trombofilia ed anamnesi familiare positiva per TEV oppure con storia di positività per il fattore V Leiden o per la mutazione della protrombina G20210A in omozigosi, ed anamnesi familiare negativa per TEV: profilassi post-partum per 6 settimane con EBPM a dosi profilattiche o intermedie.

— Nelle donne sottoposte a taglio cesareo, in presenza di un rischio moderato-alto: profilassi farmacologica o meccanica (IPG o calze elastiche a compressione graduata). Se in presenza di un rischio alto o molto alto di VTE: associazione di profilassi farmacologica e meccanica. In pazienti al elevato rischio, nelle quali tale rischio persiste anche dopo il

parto, prolungare la profilassi con EBPM fino ad un massimo di 6 settimane dopo il parto.

TROMBOSI E GRAVIDANZA

Uso delle calze elastiche in gravidanza

La compressione elastica può essere usata nel corso della gravidanza (Gray, 2006), sebbene non esistono trial clinici che supportino tale pratica.

Il Royal College Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) raccomanda l'uso di calze elastiche nei seguenti casi:

- donne ospedalizzate che abbiano una controindicazione all'uso di eparine
- donne sottoposte a taglio cesareo ritenute essere ad alto rischio di manifestare TEV
- pazienti con precedente TEV, solitamente in associazione con l'eparina
- donne gravide che viaggiano per più di 4 ore (RCOG, 2009).

E' inoltre raccomandato l'uso delle calze elastiche in gravidanza e per sei-dodici settimane in puerperio in tutte le donne con pregresso TEV o portatrici asintomatiche di trombofilia (RCOG, 2009).

Studi su piccoli numeri hanno dimostrato che l'uso delle calze elastiche in gravidanza diminuisce significativamente la stasi venosa negli arti inferiori aumentando il flusso ematico e diminuendo il diametro delle vene femorali superficiale e comune nel terzo trimestre di gravidanza e nel post-partum (Jamieson, 2007).

Le recenti linee-guida ACCP raccomandano l'uso di calze a compressione graduata in gravidanza per le pazienti considerate ad alto rischio di TEV dopo un taglio cesareo e per tutte le donne con pregressa TVP in gravidanza ed in puerperio (Bates, 2012). E' importante sottolineare che tutte le donne con pregressa TVP dovrebbero indossare una calza elastica a compressione graduata di 30 - 40 mmHg per almeno due anni, per prevenire l'insorgenza della sindrome post-trombotica.

Schematizzando, le attuali indicazioni all'uso delle calze elastiche a compressione graduata sono:

- a) gravide ospedalizzate nelle quali è controindicata la terapia con EBPM.
- b) puerpere post-cesareo ospedalizzate (sottoposte contemporaneamente a profilassi con EBPM) ed a rischio particolarmente elevato di TEV (precedente

TEV, coesistenza di più di tre fattori di rischio per TEV).

c) gravide con pregresso TEV (in trattamento contemporaneo con EBPM).

d) gravide che affrontano viaggi di durata superiore a 4 ore.

La profilassi eparinica in gravidanza

La gravidanza si associa ad un aumento del rischio tromboembolico venoso, che si stima sia aumentato da 4-5 fino a 10 volte rispetto a quello della donna non gravida (Bates, 2012). Numerosi sono i fattori che concorrono all'incremento di tale rischio: l'età della donna, l'obesità, precedenti episodi tromboembolici, trombofilie congenite o acquisite (Bates, 2012). L'incidenza stimata di TEV in gravidanza è 1:1000 e diventa fino a 5 volte più alta durante il puerperio (Bates, 2012). L'uso di una profilassi in gravidanza, che può essere meccanica o farmacologica, deve essere guidato da un'accurata valutazione del rischio tromboembolico, inizialmente fondato su un'accurata anamnesi personale e familiare che andrebbe ripetuto nel tempo, poiché nel corso delle 40 settimane di gestazione possono modificarsi alcuni parametri (peso, viscosità ematica, etc.) o intervenire co-morbidità (ipertensione, diabete, pre-eclampsia).

Tutte le donne che affrontano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un'attenta valutazione dei fattori di rischio per TEV nelle prime settimane di gestazione o prima della gravidanza. Tale valutazione andrebbe nuovamente eseguita nel momento in cui la paziente dovesse essere ricoverata in ospedale o sviluppasse complicanze ostetriche intercorrenti).

Trombosi venosa superficiale

La trombosi venosa superficiale (TVS) degli arti inferiori, che coinvolge la grande o la piccola safena o loro diramazioni è una condizione che è più frequente della TVP (Tait, 2012).

Inoltre, la TVS interessa (circa il 65% dei casi) prevalentemente le donne e si manifesta più spesso su una vena varicosa. I fattori di rischio sono essenzialmente gli stessi della TVP ed è noto che la gravidanza aumenta il rischio di TVS oltre che quello di TVP. E' un dato acquisito che la TVS non è necessariamente un evento "benigno" ed auto-limitantesi, ma può evolvere in TVP o in EP.

Non esistono studi "ad hoc" relativi al manage-

ment della TVS in gravidanza, pertanto per la terapia di questa condizione si rimanda a quanto riportato in altri paragrafi del testo, ma si raccomanda, tuttavia, di considerare che la gravidanza, ed ancora di più il puerperio, rappresentano fattori di rischio aggiuntivi.

Circa il farmaco di scelta per trattamento, come per la trombosi venosa profonda, in gravidanza è raccomandato l'uso di EBPM.

Trombosi venosa profonda

Nonostante l'assistenza in gravidanza sia notevolmente migliorata nel corso degli ultimi venti anni, tuttavia il TEV rappresenta ancora la maggiore causa di morbosità e mortalità materna, sia in Europa che negli Stati Uniti. I fattori di rischio di mortalità per TEV sono: storia personale di TEV, parto operativo, obesità, immobilizzazione, e l'incremento dell'età materna (Cantwell, 2011).

Circa il 90% delle TVP in corso di gravidanza interessa l'arto inferiore sinistro, rispetto al 55% nelle donne non gravide. Questa differenza riflette il diverso decorso delle arterie ovariche che, a sinistra, incrociano la vena iliaca interna e giustifica il fatto che, in gravidanza, la maggior parte delle TVP è ileo-femorale piuttosto che femoro-poplitea (72% vs. 9%).

Il parto operativo rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di TEV nelle 4-6 settimane successive al parto. Complessivamente, il rischio legato al taglio cesareo è circa 3 volte maggiore di quello legato al parto spontaneo (95% CI 2.4-4.2) anche se, in ogni caso, il rischio assoluto è basso (meno di 1 su 1000 gravidanze).

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono i farmaci di scelta per il trattamento del TEV in gravidanza. La posologia deve essere adattata al peso e può essere incrementata nel secondo e terzo trimestre di gravidanza in relazione all'aumento ponderale e alle fisiologiche modificazioni della velocità di filtrazione glomerulare, benché non esistano solide evidenze a supporto di tale dato (Bates, 2012). La terapia dovrebbe essere sospesa 24 h prima dell'induzione del parto, oppure, nel parto spontaneo, all'inizio di un travaglio di parto attivo,

Viene normalmente considerato sicuro lasciare la paziente senza protezione antitrombotica per 6-12 ore, nell'immediato periodo pre e post-partum (RCOG, 2009).

PAZIENTE ONCOLOGICO

La profilassi in corso di chemioterapia

Dati convincenti della letteratura e linee guida nazionali ed internazionali raccomandano in pazienti con neoplasia attiva ospedalizzati (per patologie mediche acute oppure per eseguire chemioterapia) la attuazione di una adeguata trombo profilassi; al contrario, la strategia di prevenzione del TEV da riservarsi a pazienti ambulatoriali sottoposti a chemioterapia è ancora incerta (Siragusa, 2012; Imberti, 2008).

Il primo studio che ha testato l'effetto della profilassi in pazienti oncologici ambulatoriali, realizzato da Levine nel 1994, ha arruolato pazienti affette da carcinoma mammario in stadio avanzato sottoposte a chemioterapia e randomizzate a un'anticoagulazione con warfarin a basso dosaggio (INR 1,3-1,9) o placebo per 6 settimane (Levine, 1994). Il trial ha dimostrato una riduzione del rischio relativo di TEV dell'85% nel gruppo sottoposto a trattamento attivo, risultato che ha condizionato notevolmente gli aspetti scientifici del problema, senza tuttavia influenzare significativamente la pratica medica quotidiana dell'Oncologo. In effetti, l'adozione di uno schema profilattico a base di warfarin risulta abbastanza complessa e di difficile attuazione soprattutto in ambito oncologico. Le EBPM possono indubbiamente rappresentare un'opzione estremamente interessante, grazie alla prevedibilità dell'effetto anticoagulante, alla possibilità di essere utilizzate in monosomministrazione giornaliera, alla ridotta tossicità e al profilo di sicurezza decisamente accettabile nel paziente oncologico. Tuttavia, gli studi condotti più recentemente in questo specifico contesto, alcuni dei quali ancora in corso, hanno lasciato aperti ancora numerosi interrogativi. Lo studio TOPIC I, condotto su 353 pazienti affette da carcinoma mammario metastatico in trattamento chemioterapico, ha dimostrato una frequenza di episodi tromboembolici venosi sintomatici e asintomatici inferiore alle attese, pari al 4% nel gruppo trattato con certoparina e al 3,9% in quello randomizzato al placebo. L'analisi ad interim non ha evidenziato la superiorità dell'EBPM rispetto al placebo e quindi l'arruolamento delle pazienti nello studio è stato interrotto (Haas, 2012).

I risultati dello studio TOPIC II, condotto su pazienti affetti da carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule, hanno documentato una maggiore frequenza di TEV rispetto al TOPIC I, anche

se la differenza non è risultata statisticamente significativa (5% nel gruppo certoparina e 8,3% nel gruppo-placebo; $p=0,07$). Un'analisi post-hoc, peraltro non prevista dal protocollo ed effettuata per valutare l'influenza dello stadio di malattia sul rischio tromboembolico, ha evidenziato una frequenza di TEV significativamente più bassa nei soggetti in stadio IV trattati con EBPM rispetto a quanto osservato nel gruppo-placebo (3,5% vs 10,1%; $p=0,03$) (Haas, 2012).

Lo studio multicentrico PRODIGE, disegnato per valutare l'efficacia della EBPM dalteparina in pazienti con glioblastoma cerebrale (stadio 3 e 4) durante CT nei 6-12 mesi successivi alla exeresi chirurgica del tumore, è stato recentemente interrotto per eccessiva lentezza nell'arruolamento (Perry, 2010).

Lo studio PROTECHT è un trial italiano multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, *versus* placebo che ha valutato l'efficacia di una profilassi eparinica in 1.200 pazienti sottoposti a chemioterapia per tumori solidi a carico del polmone e della mammella (stadi III e IV), dell'apparato gastrointestinale (stomaco, intestino, pancreas), dell'ovaio e della testa/collo (Agnelli, 2009). L'end point principale dello studio era quello di valutare la riduzione del TEV e delle trombosi arteriose mediante l'utilizzo della nadroparina in pazienti trattati con chemioterapia per tumore in stadio localmente avanzato o metastatico in diverse sedi anatomiche: polmone, mammella, tratto gastrointestinale, ovaio, testa-collo. Lo studio ha documentato una riduzione del 50% (dal 4% al 2%) dell'incidenza di TEV e delle trombosi arteriose mediante l'utilizzo della nadroparina 3800 UI die s.c. per 4 mesi in pazienti ambulatoriali affetti da carcinoma del polmone, mammella, tratto gastrointestinale, ovaio, testa-collo, che ricevono chemioterapia palliativa per una malattia localmente avanzata o metastatica. La riduzione degli eventi è stata particolarmente rilevante nei pazienti affetti da carcinoma del polmone e dell'apparato gastroenterico. Recentemente Agnelli *et al.* hanno riportato i risultati di uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco, che ha valutato l'efficacia di un'eparina a bassissimo peso molecolare, la semuloparina, per la prevenzione del TEV in pazienti con cancro localmente avanzato o metastatico che ricevevano la chemioterapia. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere semuloparina 20 mg o placebo una volta al giorno, per via sottocutanea (Agnelli, 2012). La durata mediana del trattamento è stata di 3,5 mesi.

Il TEV si è verificato in 20/1608 pazienti (1,2%) in terapia con semuloparina, e in 55/1604 (3,4%) pazienti che hanno ricevuto placebo. L'incidenza di emorragia clinicamente rilevante è stata del 2,8% e nel 2,0% dei pazienti trattati rispettivamente con semuloparina o placebo; i sanguinamenti maggiori si sono verificati in 19 dei 1589 pazienti (1,2%) trattati con semuloparina e in 18 dei 1583 (1,1%) trattati con placebo.

In definitiva, al momento attuale, non esistono evidenze a sostegno dell'adozione di una profilassi generalizzata nei pazienti oncologici ambulatoriali sottoposti a chemioterapia (Di Nisio, 2012).

La decisione terapeutica deve pertanto essere presa su base individuale, riservando una eventuale tromboprofilassi in presenza di fattori di rischio aggiuntivi oppure in presenza di determinati istotipi (es. neoplasie polmonari o gastroenteriche) (Kahn, 2012; Khorana, 2008).

Un aspetto peculiare riguarda infine la profilassi in pazienti in trattamento con talidomide o lenalidomide associato a chemioterapia e/o desametasone; in tale specifico ambito le EBPM hanno dimostrato di ridurre efficacemente il rischio di TEV. In particolare in uno studio clinico condotto in pazienti in polichemioterapia per mieloma multiplo la enoxaparina (alla posologia di 4000 U/die) si è dimostrata in grado di ridurre la incidenza di TEV, rendendola sovrapponibile ai pazienti che non ricevevano talidomide.

In sintesi:

— La prevenzione farmacologica di routine non dovrebbe essere suggerita nei pazienti ambulatoriali sottoposti a chemioterapia.

— La prevenzione farmacologica con Nadroparina alla dose di 3.800 UI anti-FXa o.d. dovrebbe essere suggerita nei pazienti sottoposti a chemioterapia per neoplasia polmonare e gastrointestinale per un periodo massimo di 4 mesi.

— Nei pazienti affetti da malattie delle plasma cellule (Mieloma Multiplo e patologie correlate) che richiedono l'uso della Talidomide e/o Lenalidomide in associazione ad alte dosi di Desametasone è suggerita la prevenzione farmacologica con ASA, EBPM o Warfarina.

Il trattamento della TEV

Il trattamento della TEV in fase acuta nel paziente neoplastico non è dissimile rispetto a quello consi-

gliato nella popolazione generale, essendo rappresentato dalla somministrazione di dosaggi terapeutici di eparina non frazionata o EBPM per almeno 5 giorni. Le EBPM hanno inoltre il vantaggio, con efficacia e sicurezza almeno sovrapponibile, di una maggiore maneggevolezza; i dati della letteratura dimostrano inoltre che tale approccio terapeutico consente di trattare a domicilio anche i pazienti neoplastici in buona parte dei casi (Akl, 2008).

Assai più problematico è invece l'utilizzo della terapia anticoagulante orale, di difficile gestione per vari motivi; basti pensare alla nota difficoltà nei pazienti neoplastici di mantenere l'INR in range terapeutico (con conseguente aumento del rischio sia di recidive che di emorragie), alla frequente necessità di dover sospendere la TAO per sopraggiunta piastrinopenia oppure per la necessità di eseguire manovre invasive, alla scarsa compliance per vomito o cachessia (Palareti, 2000; Prandoni, 2002).

Inoltre importanti studi hanno confrontato efficacia e sicurezza della TAO impiegata in profilassi secondaria in pazienti affetti da TEV, evidenziando che nei pazienti neoplastici la TAO è gravata da un sensibile aumento sia del rischio di recidive (da due a tre volte) che di complicanze emorragiche maggiori (da cinque a sette volte) (Hull, 2006; Hutten, 2000; Imberti, 2008; Imberti, 2009; Lee, 2003; Meyer, 2002; Nelson, 2012).

Esistono inoltre numerosi aspetti controversi della terapia del TEV nel paziente oncologico: la durata ottimale del trattamento, il possibile ruolo dei filtri cavali e dei nuovi anticoagulanti. Infine, la terapia antitrombotica può essere particolarmente problematica nei pazienti oncoematologici, soprattutto in considerazione dell'elevato rischio emorragico associate alla frequente e spesso severa piastrinopenia.

In sintesi:

— I pazienti neoplastici con TEV acuto dovrebbero ricevere una terapia iniziale con EBPM.

— La terapia protratta per la profilassi secondaria del TEV nei pazienti neoplastici dovrebbe essere condotta con EBPM al posto degli antagonisti della Vitamina K per i primi tre-sei mesi.

— La terapia protratta dovrebbe essere proseguita fino a che la patologia neoplastica è "attiva" e/o il paziente è sottoposto a terapie antitumorali.

— Gli studi di confronto tra nuovi anticoagulanti e EBPM/antagonisti della vitamina K sono stati condotti nella popolazione generale e hanno incluso un numero molto limitato di pazienti neoplastici.

— Nei pazienti con neoplasia maligna e TVP acuta, l'impianto di un filtro cavale deve essere considerato in caso di controindicazione di tipo emorragico alla terapia anticoagulante oppure in caso di recidiva nonostante terapia antitrombotica correttamente eseguita.

— La terapia domiciliare sembra altrettanto efficace e sicura rispetto a quella ospedaliera nei pazienti neoplastici con TVP acuta

Le embolie polmonari asintomatiche

Il riscontro occasionale di TEV asintomatica sta diventando un riscontro radiologico frequente in occasione di staging/restaging di pazienti affetti da patologia neoplastica (Engelke, 2006; Gladish, 2006; Larici, 2007; Sebastian, 2006; Storto, 2005; Cronin, 2007).

In una recente metanalisi, la prevalenza di embolia polmonare asintomatica in pazienti sottoposti a TC per stadiazione della malattia neoplastica è stata del 3.2%; uno studio retrospettivo ha inoltre dimostrato che la sopravvivenza di pazienti neoplastici con riscontro di una embolia polmonare asintomatica alla TC era inferiore rispetto a quella di un gruppo di controllo senza embolia polmonare (Dentali, 2010).

Recentemente uno studio retrospettivo ha confrontato la sopravvivenza a sei mesi di un gruppo di 60 pazienti neoplastici con riscontro di TEV sintomatico, un secondo gruppo di 120 pazienti neoplastici con TEV sintomatico e un terzo gruppo di pazienti neoplastici senza TEV. La mortalità a sei mesi era significativamente più elevata nei pazienti con TEV (sia sintomatico che asintomatico) rispetto ai pazienti senza TEV (46.7% vs. 26.7%; $P = 0.007$). La mortalità a sei mesi era simile nei pazienti con TEV sintomatico e asintomatico (47.5% e 45.0%, rispettivamente; $P = 0.75$) ed era significativamente più elevata in ciascuno dei due gruppi rispetto ai pazienti senza TEV ($P = 0.007$ e $P = 0.036$, rispettivamente) (Dentali, 2011).

In conclusione, la prognosi dei pazienti con cancro e TEV asintomatico è peggiore rispetto ai pazienti senza TEV; i dati della letteratura sembrano inoltre suggerire che l'impatto sulla sopravvivenza del TEV asintomatico è simile a quello del TEV sintomatico.

In sintesi:

— Il riscontro di TEV asintomatico è frequente nei pazienti oncologici.

— La prognosi dei pazienti con TEV asintomatico non sembra differente da quella dei pazienti con TEV sintomatico.

— In pazienti oncologici con riscontro occasionale di TVP o EP asintomatico, si suggerisce la stessa terapia antitrombotica raccomandata per i pazienti con TEV sintomatico.

TERAPIA COMPRESSIVA DELLE TROMBOSI VENOSE E PER LA PREVENZIONE DELLA SINDROME POST-TROMBOTICA

Trombosi Venosa Superficiale

Le Trombosi venose superficiali sono generalmente considerate malattie benigne quando rappresentano complicanze di una malattia venosa preesistente (varici), ma possono evolvere e complicare in Embolia Polmonare e/o peggiorare repentinamente un quadro d'insufficienza venosa funzionale facendolo precipitare verso la malattia venosa Cronica. Fondamentale per la prognosi la distinzione tra evento intervenuto su vena "sana", che può meritare già in prima istanza accertamenti per la ricerca di una causa sottostante, o vena "malata".

Non si dispone in letteratura di recenti Clinical Trials o RCT che considerino l'efficacia di un trattamento compressivo con bendaggi o calze elastiche terapeutiche da sole od in associazione ad altri trattamenti ma il loro uso è sempre raccomandato. I livelli di compressione maggiormente utilizzati sono compresi tra 18 e 21 mm Hg alla caviglia (1 classe GGG RAL, 2 classe AFNOR). La terapia compressiva, sempre unita alla deambulazione ed in associazione alla terapia farmacologica (antiinfiammatoria, EBPM, fondaparinux), trova indicazione per il trattamento e la prevenzione dell'estensione (CIF 2005; Lee, 2008; Mariani 2009; Litzendorf, 2011; Kearon, 2012; Di Nisio, 2012).

In caso di importante reazione infiammatoria locale la compressione elastica potrebbe essere mal sopportata a causa del dolore. In questi casi vi potrebbe essere indicazione all'applicazione di bendaggi anelastici nella prima fase del trattamento (Agus, 2012).

Raccomandazioni:

I pazienti con Trombosi Venosa Superficiale hanno sempre indicazione alla compressione e deambulazione.

Grado C-IIb

Trombosi Venose Profonde

PREVENZIONE DELLA TVP

La valutazione del rischio trombotico ed emorragico dovrebbe sempre precedere ogni decisione circa l'opportunità e le modalità di somministrazione di una profilassi antitromboembolica in pazienti ospedalizzati (Caprini, 2010; NICE, 2010; Kahn, 2012), ma anche nelle cure primarie ed in caso di allettamento od ipomobilità prolungati (Arpaia, 2011; Arpaia, 2011; Maufus, 2012). Le calze a compressione elastica graduata riducono l'incidenza di TVP dopo chirurgia con compressione ottimale da 18-20 mmHg alla caviglia a 8 mmHg alla coscia (CIF, 2005; Partsch, 2008). Risultati controversi si sono avuti nella prevenzione della TVP in esiti di ictus cerebrale (CLOTS, 2009; CLOTS 2010; Dennis, 2012). Nel paziente medico un trattamento con enoxaparina più calza antitromboembolica non si è dimostrato superiore alla calza antitromboembolica da sola nella riduzione della mortalità per tutte le cause (Kakkar, 2011).

La profilassi meccanica della TVP (calze ATE, IPC) è raccomandata in tutti i pazienti a rischio ricoverati per patologie internistiche ed in chirurgia generale che non possano ricevere una profilassi farmacologica (rischio emorragico, emorragia in atto, allergia nota ai farmaci antitrombotici). Il trattamento dovrebbe essere sostituito dalla profilassi farmacologica non appena ciò si renda possibile (Kahn, 2012; Gould, 2012). In Chirurgia ortopedica maggiore è raccomandato l'uso della Compressione Pneumatica Intermittente (Falck-Ytter, 2012).

Non vi è indicazione alla profilassi estesa per tutti i pazienti cronicamente allettati (Kahn, 2012).

L'utilizzo di gambaletti con compressione compresa tra 20 e 30 mmHg alla caviglia è riconosciuto efficace per la prevenzione della TVP del viaggiatore, o "da classe economica" in pazienti a rischio (pregressa TVP, chirurgia recente o politrauma, cancro in fase attiva, gravidanza in atto, uso di estrogeni, età avanzata, ipomobilità, obesità, trombofilia nota) per la prolungata immobilità in corso di viaggi aerei intercontinentali ma anche da viaggi in treno od autobus della durata di molte ore, sempre in associazione alla frequente mobilizzazione anche mediante esercizio fisico delle gambe ed alla adeguata idratazione (Kahn, 2012; Watson, 2011).

Raccomandazioni

Ogni paziente ospedalizzato dovrebbe ricevere una valutazione del rischio trombotico individuale
Grado A-Ia

Tutti i Pazienti a rischio trombotico che non possono ricevere una profilassi farmacologica dovrebbero ricevere un trattamento profilattico con mezzi meccanici (calze ATE, CPI).

Grado A-IIb

Terapia della TVP

Il trattamento delle Trombosi venose Profonde si basa sull'uso della terapia anticoagulante con eparina, eparine a basso peso molecolare, fondaparinux, embricate alla terapia anticoagulante orale.

La compressione con bendaggi o calze elastiche terapeutiche ha dimostrato efficacia nella riduzione dell'edema e nella riduzione della lunghezza del trombo, senza evidenza di maggior frequenza di Embolie Polmonari. L'applicazione precoce di una calza terapeutica di 2 classe GGG Ral (21-36 mmHG alla caviglia) prescritta e fatta indossare all'atto della diagnosi, unitamente alla deambulazione ed alla corretta terapia farmacologica ha dimostrato efficacia nell'accelerare la risoluzione del processo trombotico con minore evidenza di permanenza di residui a tre mesi. Non vi è dimostrata superiorità tra calze elastiche modello gambaletto e calza alla coscia o monocollant (CIF, 2005; Mariani, 2009; Kearon, 2012; Partsch, 2008). Nonostante queste evidenze la terapia compressiva è ancora prescritta in maniera insufficiente anche in centri di provata esperienza (Arpaia, 2009).

Raccomandazioni

IL trattamento della Trombosi venosa Profonda deve prevedere la terapia farmacologica associata alla terapia compressiva ed alla deambulazione sino dal momento della diagnosi.

Grado A-Ib

In fase acuta la riduzione dell'edema può essere ottenuta anche con bendaggi elastici o anelastici applicate da personale esperto.

Grado C-IV

Il livello di compressione consigliato corrisponde alla 2 classe GGG Ral (23-32 mmHG alla caviglia).

Grado B-Ib

Non vi è evidenza di superiore efficacia di una calza alla coscia o di un monocollant rispetto al gambaletto.

Grado B-Ib

Prevenzione della Sindrome Post-Trombotica

La sindrome post-trombotica (SPT) consegue ad una TVP con percentuali tra il 10% ed il 100% e con sequele manifestantesi tra l'edema di media entità e l'edema invalidante con dolore, alterazioni trofiche cutanee fino all'ulcerazione.

L'utilizzo di un gambaletto elastico terapeutico di compressione compresa i 23-32 ed i 40 mmHg per almeno 2 anni, prescritto entro le prime settimane dall'evento acuto, ha ricevuto l'avallo di due studi randomizzati con dimezzamento dell'incidenza di SPT quando la calza era regolarmente usata (CIF, 2005; Mariani, 2009; Partsch, 2008).

A dispetto di queste evidenze la compressione elastica non è ancora prescritta in maniera sufficiente ed adeguata per la prevenzione della SPT (Roche-Nagle, 2010).

Anche nel caso della prevenzione della SPT non è stata dimostrata una superiorità della calza alla coscia verso un gambaletto elastico terapeutico (Prandoni, 2011).

L'associazione alla compressione di alcune molecole (rutosidi, hidrosmina, defibrotide, pycnogenolo) sembra poter agire favorevolmente sulla sintomatologia e sull'edema ma necessita di ulteriori conferme (Errichi, 2011; SICVE, 2007).

Raccomandazioni

L'utilizzo di una calza elastica terapeutica tipo gambaletto con livelli di compressione di almeno 23-32 mmHg alla caviglia si è dimostrato efficace nella riduzione del 50% della sindrome post-trombotica.

Grado A-Ib

La durata del trattamento dovrebbe essere prolungata per almeno due anni dalla fase acuta.

Grado A-Ib

Bibliografia

1. SICVE: Linee guida profilassi tromboembolia venosa post chirurgica Marzo 2007 <http://www.sicve.it/consensi.html>
2. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L et al . A clinical outcome based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. Ann Surg 2006; 243: 89 - 95

3. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, *et al.* Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 601-9.
4. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, *et al.* Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943-9.
5. Agus GB, Allegra C, Antignani PL, Arpaia G, Bianchini G, Bona-deo P, Botta G, Cataldi A, Gasbarro V, Genovese G, Georgiev M, Mancini S, Stillo F. Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. *Int Angiol* 2005 Jun;24(2):107-68.
6. Agus GB, Arpaia G, Domanin M. Trombosi venosa profonda e superficiale. *Patologia venosa.* In SICVE "Chirurgia Vascolare" II Edizione, a cura di Carlo Setacci, Minerva Medica, Torino, 2012: 449-492.
7. Akl E, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schunemann HJ. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;-(2-10)
8. Akl EA, Rohilla S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, Schunemann HJ. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;-(1).
9. Arpaia G, Ambrogi F, Penza M *et al.* Risk of venous thromboembolism in patients nursed at home or in long-term care residential facilities. *Int J Vasc Med.* 2011; 2011: 305027.
10. Arpaia G, Ambrogi F, Penza M, Ianes AB, Serras A, Boracchi P, Cimminiello C. Risk of venous thromboembolism in patients nursed at home or in long-term care residential facilities. *Int J Vasc Med.* 2011;2011:305027. Epub 2011 Jun 13.
11. Arpaia G, Bavera PM, Caputo D, Mendozzi L, Cavaretta R, Rovaris M, Agus GB, Belcaro G, Milani M, Ippolito E, Spezzigu G, Cimminiello C. Effects of elastic compression on hypomobility edema and fibrinolysis activation in multiple sclerosis. *Panminerva Med.* 2011; 53 (3 Suppl 1): 71-4.
12. Arpaia G, Carpenedo M, Pistelli R, Mastrogiacomo O, Cimminiello C, Agnelli G. Attitudes to prescribing compression stockings for patients with acute DVT: the MASTER registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2009; 28: 389-93. Epub 2009 Mar 10.
13. Bahl V, Hu HM, Henke PK *Et al.* A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg.* 2010; 251: 344-50.
14. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, *et al.* A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450-7.
15. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(Suppl 2):e691S-736S.
16. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B *et al.* EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-510.
17. Benedetti Valentini F, Amato A, Antignani PL, *et al.* Diagnostica Vascolare ultrasonografica ed altre metodiche non invasive. SEU Società Editrice Universo, Roma 2007.
18. Bernardi E, Camporese G *et al.* Serial 2-point Ultrasonography Plus D – Dimer vs Whole-Leg Color-Coded Doppler Ultrasonography for Diagnosing Suspected Symptomatic Deep Vein Thrombosis. *JAMA* 2008; 300:1653-9.
19. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-9.
20. Büller HR ; TASMAN Study Group . Replacing inpatient care by outpatient care in the treatment of deep venous thrombosis: an economic evaluation . *Thromb Haemost* 1998; 79: 259-63.
21. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D *et al.* Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011; 118, Suppl 1: 1-203.
22. Caprini JA. Stockings or no stockings: that is the question. *Ann Surg.* 2010; 251: 397-8.
23. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005; 51: 70-8.
24. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length *versus* below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010 Nov 2;153(9):553-62. Epub 2010 Sep 20.
25. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, Rudd A, Bowler G. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 6; 373(9679):1958-65. Epub 2009 May 26.
26. Cohen JM, Akl EA, Kahn SR. Pharmacologic and compression therapies for postthrombotic syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Chest.* 2012;141: 308-20.
27. Cohn D, Vansenne F, de Borgie C, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD007069.
28. Comerota AJ. The current role of operative venous thrombectomy in deep vein thrombosis. *Semin Vasc Surg* 2012; 25: 2-12.
29. Cosmi B, Filippini M, Tonti D *et al.* on behalf of the STEFLUX Investigators. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolic and Fluxum). *J Thromb Haemost.* 2012;10:1026-35.
30. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer and residual vein obstruction as risk factors for recurrence during and after anticoagulation withdrawal in patients with a first episode of provoked deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2011;105:837-45.
31. Crisp JG, Lovato LM, Jang TB. Compression ultrasonography of the lower extremity with portable vascular ultrasonography can accurately detect deep venous thrombosis in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2010;56:601-10.
32. Cronin CG, Lohan DG, Keane M, Roche C, Murphy JM. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 162-70.
33. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, Leone G. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol.* 2006 Nov;135(3):386-91.
34. Decousus H , Leizorovicz A , Parent F , *et al.* A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group . *N Engl J Med.* 1998; 338: 409-15.
35. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, *et al.* CALISTO study Group. Fondaparinux for the treatment of Superficial vein thrombosis in the Legs. *N Engl J Med* 2010;152:218-24.
36. Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, *et al.* POST (Prospective Observatory Superficial Thrombophlebitis) study group. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism: large prospective epidemiological study. *Ann. Intern Med* 2010;; 152:1218-24.
37. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, *et al.* Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011; 139: 69-79.

38. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J. CLOTS Trials Collaboration. Does intermittent pneumatic compression reduce the risk of post stroke deep vein thrombosis? The CLOTS 3 trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012 Mar 8;13:26.
39. Dentali F, Ageno W, Pierfranceschi MG, Imberti D, Malato A, Nitti C, Salvi A, Siragusa S, Squizzato A, Vitale J, Agnelli G. Prognostic relevance of an asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2011; 9:1081-3. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04259.x.
40. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 125: 518-22.
41. Dentali F, Douketis JD, Gianni M *et al*. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 278-88.
42. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M., Baccaglioni U, *et al*. First ambulatory screening on thromboembolism (FAST) study group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicenter cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism, *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1459-66.
43. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, *et al*. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
44. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD004982. Review. PubMed PMID: 22419302.
45. Disselhoff BC, der Kinderen DJ, Kelder JC, Moll FL. Five-year results of a randomized clinical trial of endovenous laser ablation of the great saphenous vein with and without ligation of the saphenofemoral junction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:685-90.
46. Elsharawy M , Elzayat E . Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial . *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24:209-14.
47. Enden T , Kløj NE , Sandvik L , et al ; CaVenT study group . Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency . *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1268-75.
48. Engelberger RP, Kucher N. Management of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Circulation*. 2012 Aug 7;126(6):768-73.
49. Engelke C, Rummey EJ, Marten K. Pulmonary embolism at multi-detector row CT of chest: one-year survival of treated and untreated patients. *Radiology* 2006; 239: 563-75.
50. Enoch S, Woon E, Blair S.D. Thromboprophylaxis can be omitted in selected patients undergoing varicose vein surgery and hernia repair. *Br J Surg* 2003; 90: 818-20.
51. Errichi BM, Belcaro G, Hosoi M, Cesarone MR, Dugall M, Feragalli B, Bavera P, Hosoi M, Zulli C, Corsi M, Ledda A, Luzzi R, Ricci A. Prevention of post thrombotic syndrome with Pycnogenol® in a twelve month study. *Panminerva Med*. 2011;53 (3 Suppl 1): 21-7.
52. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl 2): e278S-325S.
53. Fox MA, Kahn SR. Postthrombotic syndrome in relation to vena cava filter placement: a systematic review . *J Vasc Interv Radiol* 2008;19: 981-5.
54. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, *et al*. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg* . 2007; 45: 335-42.
55. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 ;141(Suppl 2): e24S-43S. Review. Erratum in: *Chest*. 2012;141:1369. Dosage error in article text.
56. Gatt ME, Paltiel O, Bursztyn M. Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical-cohort study. *Thromb Haemost* 2004; 91: 538-43.
57. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF *et al*. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *CHEST* 2008; 133:381S-453S.
58. Gladish GW, Choe DH, Marom EM, Sabloff BS, Broemeling LD, Munden RF. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology* 2006; 240: 246-55.
59. Gordon H. Guyatt , MD, FCCP ; Elie A. Akl , MD, PhD, MPH ; Mark Crowther , MD ;David D. Gutterman, MD, FCCP; Holger J. Schünemann, MD, PhD, FCCP; for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline *CHEST* 2012; 141(2) (Suppl):7S-47S
60. Gould MK, David A. Garcia DA *et al*. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141 (Suppl): e227S-e277S.
61. Gradman WS. Adjunctive proximal vein ligation with endovenous obliteration of great saphenous vein reflux: does it have clinical value? *Ann Vasc Surg* 2007; 21:155-8.
62. Gray G, Ash AK. A survey of pregnant women on the use of graduated elastic compression stockings on the antenatal ward. *J Obstet Gynaecol*. 2006 ;26:424-8.
63. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Review and update. *Thromb Res* 2006; 118: 165-76.
64. Haas SK, Freund M, Heigener D, Low-molecular-weight heparin *versus* placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012; 18: 159-65.
65. Hatef DA, Kenkel JM, Nguyen MQ *et al*. Thromboembolic risk assessment and the efficacy of enoxaparin prophylaxis in excisional body contouring surgery. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122:269-79.
66. Heit JA, Melton LJ, Lohse CM, *et al*. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1102-10.
67. Heit JA, Silverstein MD, Mohr D *et al*. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* . 2000; 160: 809-15.
68. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 370-2.
69. Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying patients with suspected lung cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Br J Gen Pract* 2011; 61: e715-23.
70. Hull RD , Schellong SM , Tapson VF *et al*. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8-18.
71. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, Wong T, Cook R, Solymoss S, Poon MC, Raskob G, LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin *versus* usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-72.
72. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both

- malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-83.
73. Imberti D *et al.* Pharmacodynamics of low molecular weight heparin in patients undergoing bariatric surgery: A prospective, randomised study comparing two doses of pamaparin. *Thromb Research* 2009; 124: 667-71.
 74. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, Moia M, Palareti G, Pistelli R, Rossi R, Verso M. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: Findings from the MASTER Registry. *Haematologica* 2008; 93: 273-8.
 75. Imberti D, Di Nisio M, Donati MB, Falanga A, Ghirarduzzi A, Guarneri D, Piovella F, Santoro RC, Baldini E, Zampogna S. Italian Society for Thrombosis and Haemostasis Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res*. 2009;124: e32-40. Epub 2009 Sep 9.
 76. Jamieson R, Calderwood CJ, Greer IA. The effect of graduated compression stockings on blood velocity in the deep venous system of the lower limb in the postnatal period. *BJOG* 2007;114:1292-4.
 77. Juhan C, Miltgen G, Barthélémy P, Ayuso D. Treatment of ilio-femoral venous thromboses with surgical thrombectomy. *Bull Acad Natl Med* 1991; 175: 643-9.
 78. Kahn S.R, Lim W, Dunn A.S. *et al.* Prevention of VTE in Nonsurgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141:e195S–e226S.
 79. Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C, Bergmann JF; LIFENOX Investigators. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2011; 29; 365:2463-72.
 80. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl 2):e419S-94S.
 81. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-4907.
 82. Kim EK, Eom JS, Ahn SH *et al.* The efficacy of prophylactic low-molecular-weight heparin to prevent pulmonary thromboembolism in immediate breast reconstruction using the TRAM flap. *Plast Reconstr Surg* . 2009; 123: 9-12.
 83. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, *et al.* The Tasman Study Group. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334 : 682-7.
 84. Kuijter PMM, Hutten BA, Prins MH, *et al.* Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 457-60.
 85. Larici AR, Calandriello L, Maggi F, TorgeM, Bonomo L. Prevalence of incidental pulmonary emboli in oncology patients. *Radiology* 2007; 245: 921.
 86. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins MH. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin *versus* Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349: 146-53.
 87. Lee JT, Kalani MA. Treating superficial venous thrombophlebitis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008; 6:760-5.
 88. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. The rate of bleeding complications after pharmacologic deep venous thrombosis prophylaxis - A systematic review of 33 randomized controlled trials. *Arch Surg* 2006; 141: 790-7.
 89. Levine M, Gent M, Hirsh J, *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-81.
 90. Levine M, Hirsh J, Gent M, *et al.* Double blind randomised trial of very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343:886-9.
 91. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, *et al.* Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e495S-530S.
 92. Litzendorf ME, Satiani B. Superficial venous thrombosis: disease progression and evolving treatment approaches. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 569-75. Epub 2011 Aug 31.
 93. Mariani ed. Compression consensus document based on scientific evidence and clinical experiences. With the collaboration of Math for Tech-Vasaetech Centre, Ferrara University. Minerva medica Ed, Torino 2009.
 94. Marsh P, Price BA, Holdstock J *et al.* Deep Vein Thrombosis (DVT) after Venous Thermoablation Techniques: Rates of Endovenous Heat-induced Thrombosis (EHIT) and Classical DVT after Radiofrequency and Endovenous Laser Ablation in a Single Centre. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:521-7.
 95. Martinelli I, De Stefano V. Extra-abdominal venous thromboses at unusual sites. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012 Sep;25(3):265-74.
 96. Maufus M, Bosson JL, Genty C, Delluc A, Imbert P, Gagne P, Rolland C, Bressollette L, Le Gal G. Validation of a deep vein thrombosis prediction rule in primary care. *J Mal Vasc*. 2012; 37: 9-14. Epub 2011 Dec 12.
 97. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.
 98. Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): e419S-E472S.
 99. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK *et al.* Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006, 25:101-61.
 100. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, *et al* ; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006 ; 355 :1780-9.
 101. Palareti G, Agnelli G, Imberti D, Moia M *et al.* A commentary: to screen for calf DVT or not to screen? The highly variable practice among Italian centers highlights this important and still unresolved clinical option. Results from the Italian MASTER registry. *Thromb Haemost*. 2008;99:241-4.
 102. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006 Oct 26;355(17):1780-9.
 103. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009; 102: 268-78.
 104. Palareti G, Leali N, Coccheri S *et al.* Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423.
 105. Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti A, Hirsh J, D'Angelo A, Pengo V, Moia M, Coccheri S. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulant for the treatment of venous throm-

- boembolic disease in patient with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000; 84: 805-10.
106. Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, et al. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *J Am Coll Surg*. 2011; 212: 105-12.
 107. Parisi R, Visonà A, Camporese G, Verlati F, Lessiani G, Antignani PL, Palareti G. Isolated distal deep vein thrombosis: efficacy and safety of a protocol of treatment. Treatment of Isolated Calf Thrombosis (TICT) Study. *Int Angiol* 2009; 28:68-72.
 108. Patsch H, Flour M, Smith PC. International Compression Club. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspices of the IUP. *Int Angiol*. 2008; 27:193-219.
 109. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010; June epub ahead of print.
 110. Pesavento R, Villalta S, Prandoni P. The postthrombotic syndrome. *Intern Emerg Med*. 2010 Jun;5(3):185-92.
 111. Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, et al. Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1373-9.
 112. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol*. 2009 ;145:286-95.
 113. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E; Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
 114. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S, Bucherini E, Astorri F, Cuppini S, Dalla Valle F, Lensing AW, Prins MH, Villalta S. Canano Investigators. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood*. 2012; 9;119 (6):1561-5. Epub 2011 Dec 16.
 115. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, Scannapieco G, Ambrosio GB, Pesavento R, Cuppini S, Quintavalla R, Agnelli G; AESOPUS Investigators. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):577-85.
 116. Prandoni P. La malattia tromboembolica venosa. Piccin Editore, Padova, 2008.
 117. Roche-Nagle G, Ward F, Barry M. Current prescribing patterns of elastic compression stockings post-deep venous thrombosis. *Phlebology*. 2010; 25:72-8.
 118. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P *Et al*. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007; 204: 1211-21.
 119. Rogers SO, Kilaru RK, Hosokawa P, et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: Results from the Patient Safety in Surgery Study. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1211-21.
 120. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No.37a. London RCOG, November 2009.
 121. Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100: 26-31.
 122. Sajid MS, Tai NR, Goli G, Morris RW, Baker DM, Hamilton G. Knee versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep venous thrombosis: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006 32:730-6.
 123. Scannapieco G, Ageno W, Airoldi A *et al*. Incidence and predictors of venous thromboembolism in post-acute care patients. *Thromb Haemost* 2010; 104: 734-40.
 124. Scholten DJ *et al*. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surgery* 2002;12:19-24.
 125. Sebastian AJ, Paddon AJ. Clinically unsuspected pulmonary embolism – an important secondary finding in oncology CT. *Clin Radiol* 2006; 61: 81–5.
 126. Seidel AC, Cavalheri G Jr, Miranda F Jr. The role of duplex ultrasonography in the diagnosis of lower-extremity deep vein thrombosis in non-hospitalized patients. *Int Angiol* 2008;27:377-84.
 127. Shannon MB *et al*. Diagnosis of DVT. *CHEST* 2012;141 (Suppl):e351S-e418S.
 128. Siragusa S, Armani U, Carpenedo M, Falanga A, Fulfaro F, Imberti D, Laurora R, Molinari AC, Prisco D, Silingardi M, Verso M, Visonà A. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res*. 2012;129: e171-6. Epub 2011 Oct 2.
 129. Smeeth L, Cook C, Thomas S *et al*. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting *Lancet* 2006; 367: 1075-9.
 130. Società Italiana di Diagnostica Vascolare SIDV-GIUV: Diagnosis of vascular diseases. Ultrasound investigations-guidelines. *Int Angiol* 2012; 31:1-79.
 131. Storto ML, Di Credico A, Guido F, Larici AR, Bonomo L. Incidental detection of pulmonary emboli on routine MDCT of the chest. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 264-7.
 132. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood* 2000; 95: 3669-77.
 133. Sweetland S, Green J, Liu B, *et al*. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: Prospective cohort study. *BMJ* 2009; 339: b4583.
 134. Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D, Keeling D; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol*. 2012;159: 28-38.
 135. The STENOX study group. A randomized double blind comparison of low molecular weight heparin a non steroidal anti inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; 163:1657-63.
 136. The VESALIO investigator group. High vs low doses of low molecular heparin for treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1152-7.
 137. Van Rij AM, Chai J, Hill GB *et al*. Incidence of deep vein thrombosis after varicose vein surgery. *Br J Surg*. 2004; 91:1582-5.
 138. Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. This guideline updates NICE clinical guideline 46 and replaces it. NICE clinical guideline 92. Developed by the National Collaborating Centre for Acute and Chronic Conditions. Issue date: January 2010.
 139. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003; 121: 535-55.
 140. Watson HG, Baglin TP. Guidelines on travel-related venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2011;152: 31-4. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08408.x. Epub 2010 Nov 18.
 141. Wright D, Morrison N, Recek C, Passariello F on behalf of the Laser-Floating Group Postablation superficial thrombus extension (PASTE) into the common femoral vein as a consequence of endovenous ablation of the great saphenous vein. *Acta Phlebolog* 2010; 11: 59-64.
 142. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. Presence of lower limb deep vein thrombosis and prognosis in patients with symptomatic pulmonary embolism: preliminary report. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:225-31.

APPENDICE 3
CONSENSI INFORMATI IN FLEBOLOGIA



<p>Dott. X Y Z Specialista in</p>
<p>Via</p>
<p>Tel</p>

<p>CONSENSO INFORMATO PER INTERVENTO CHIRURGICO DI VARICI</p>

<p>PAZIENTE</p> <p>COGNOME NOME</p>
--



*Questo foglio informativo va restituito
al Medico insieme all'allegato modulo di consenso*



Consegnato in data

*Si consiglia di consegnare il Foglio Informativo
almeno 12 ore prima dell'intervento*

Firma del paziente

Cod.

CONSENSO INFORMATO PER INTERVENTO CHIRURGICO DI VARICI

- Foglio Informativo -

Gentile Signora / Signore,

per essere pienamente informata/o, secondo le norme vigenti, prima di essere sottoposto ad intervento chirurgico per varici, legga attentamente questo documento.

A seguito di una visita integrata da accertamenti diagnostici (ecodoppler) è emerso che lei soffre di varici. Le varici sono determinate da una dilatazione di vene superficiali all'interno delle quali il sangue refluisce verso il piede anziché risalire al cuore.

E' necessario fermare questo reflusso di sangue se si desidera evitare possibili conseguenze quali:

- alterazione della cute e delle parti sottostanti (ulcera, infiammazioni)
- tromboflebite superficiale (la vena si riempie di sangue coagulato)
- comparsa di trombosi profonda (sangue coagulato in una vena profonda)
- progressivo aggravamento delle varici esistenti
- progressivo aggravamento delle microvaricosità esistenti ("capillari dilatati")

SCOPO DELL'INTERVENTO CHIRURGICO

Miglioramento dell'equilibrio e dell'emodinamica venosa dell'arto. Prevenzione della evoluzione della malattia ed abbattimento del rischio trombo embolico.

Alternativa all'intervento: possono essere utilizzate tecniche endovascolari (laser, radiofrequenza, scleroterapia).



2

TIPOLOGIE DI PROCEDURE

Il trattamento delle varici si avvale di molteplici metodiche, a seconda del tipo clinico di varici, dell'età del paziente e del suo stato clinico generale. Le procedure più frequentemente adottate sono:

- Varicectomie isolate, cioè la semplice incisione cutanea e l'asportazione delle varici.
- Safenectomia (stripping), che consiste nella eliminazione la vena grande e/o piccola safena. Intervento di solito associato alle varicectomie.
- Crossectomia, cioè la legatura e sezione della safena allo sbocco di questa nel sistema venoso profondo.
- C.H.I.V.A., metodica di deconnessione della safena atta ad impedire il ristagno di sangue nel sistema venoso superficiale.
- S.E.P.S., metodica mininvasiva di tipo endoscopico che serve per la legatura ed interruzione di vene perforanti malate.
- Obliterazione endovenosa con metodica Laser.
- Obliterazione endovenosa con radiofrequenza.
- Scleroterapia

Tali interventi vengono eseguiti solitamente con ricovero minimo (da poche ore ad un giorno) e talvolta ambulatorialmente con tecnica anestesiológica locoregionale o locale permettendo così una precoce deambulazione.

POSSIBILI COMPLICANZE LEGATE ALL'ANESTESIA

L'anestesia effettuata è in genere di tipo *locale o peridurale*.

L'anestesia locale consiste nell'infiltrazione, mediante iniezioni, dell'area dove decorre la vena da asportare. Si può utilizzare una soluzione anestetica contenete mepivacaina a concentrazione variabile. Le possibili complicanze legate all'utilizzo di tale farmaco riguardano effetti neurologici e cardiaci legati al sovradosaggio, ma le quantità utilizzate non eccedono i limiti di sicurezza.

I possibili rischi della anestesia locale, comunque non prevenibili, possono essere rappresentati dalla semplice eruzione cutanea fino a morte per shock anafilattico comunque imprevedibile, seppure molto raro.

L'anestesia peridurale prevede la somministrazione di farmaci anestetici attraverso un catetere posizionato nello spazio epidurale.

A paziente seduto o in decubito laterale, si introduce, nello spazio tra un processo spinoso e l'altro (in genere L2 - L3), un ago apposito. Una volta raggiunto lo spazio peridurale, si fa passare al suo interno un sottile catetere di materiale plastico morbido, che renderà possibili ripetute somministrazioni di farmaco, senza dover ricorrere a ulteriori punture.

I possibili rischi della anestesia peridurale sono di tipo neurologico. Le più comuni sono rappresentate da dolore e parestesie e le più rare ma gravi sono rappresentate da deficit motori e da danni neurologici permanenti.

Durante l'intervento viene sempre effettuato un monitoraggio cardiovascolare (elettrocardiografico e pressorio) e sarà posizionato un ago nella vena del braccio: tale via di perfusione ci consentirà di somministrarle farmaci d'urgenza se necessario. Potrà anche esserle somministrato un blando sedativo per consentirle di affrontare serenamente il tempo di intervento.



Durante l'intervento Lei potrà parlare liberamente: non esiti quindi a comunicare ogni eventuale disagio. L'Anestesista è presente in sala operatoria e, in caso di necessità, interverrà integrando l'anestesia già effettuata.

POSSIBILI COMPLICANZE INTRAOPERATORIE /POSTOPERATORIE IMMEDIATE

COMPLICANZE MAGGIORI

Nelle varie casistiche internazionali la mortalità è un evento estremamente raro.

Esistono infatti episodi sporadici di mortalità legati essenzialmente all'embolia polmonare secondaria a trombosi venosa profonda.

Durante l'intervento può manifestarsi una condizione di emorragia intraoperatoria, circostanza che può essere più o meno grave, e che può comportare la necessità di emotrasfusione con i rischi connessi.

Durante l'intervento può verificarsi la lesione della vena femorale o poplitea con possibile trombosi venosa profonda.

E' possibile la formazione di deiscenze, sepsi e raccolte ematiche o linfatiche in sede di ferite chirurgiche che non sempre regrediscono con adeguato trattamento conservativo e/o chirurgico.

La Trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare rappresentano una, seppur rara, evenienza clinica.

COMPLICANZE MINORI

L'asportazione delle varici e le incisioni cutanee necessarie a ciò possono determinare la comparsa di zone cutanee di minore o assente sensibilità o di zone di nevralgia (dolore) che in genere regrediscono; in rari casi tali alterazioni della sensibilità possono divenire definitive. La tecnica chirurgica da noi usata è tale da limitare al massimo tale rischio che non può tuttavia essere completamente annullato per varianti anatomiche non identificabili preoperatoriamente.

L'asportazione delle varici, sebbene eseguita con tecniche tali da ridurre al minimo le perdite ematiche, porta abitualmente alla formazione di ecchimosi (lividi) e raramente di ematomi. Questi regrediscono in genere completamente nel corso di alcune settimane, ma talora coloriture più scure possono permanere.

POSSIBILI COMPLICANZE POSTOPERATORIE TARDIVE

E' possibile un ritardo di cicatrizzazione o una infezione a livello delle incisioni cutanee (in un numero minore al 2% dei casi). Ciò è più probabile in individui predisposti per varie cause (diabete, obesità, epatopatie, etc.).

La cicatrizzazione può, inoltre, risultare non ottimale a seguito di fattori predisponenti individuali determinanti una ipertrofia della stessa (cheloide) o per altri fattori subentranti non prevedibili, con risultato estetico non soddisfacente (esempio comparsa di discromie).

E' possibile uno sviluppo o un aggravamento di aree di teleangectasie (dilatazione di piccole venule) di significato estetico; tale situazione non è preventivabile ed è comunque risolvibile con scleroterapia.



L'utilizzo di prodotti adesivi può portare alla comparsa di flittene (vescichette cutanee).

Varici lasciate in sede possono evolvere in varicoflebite (obliterazione spontanea): ciò può determinare una infiammazione locale transitoria.

E' possibile la recidiva, ovvero la ricomparsa di varici anche con interventi correttamente eseguiti.

Può verificarsi la lesione del nervo safeno con conseguenti parestesie e/o dolore lungo il suo decorso che può persistere per anni.

Può instaurarsi una condizione di linfedema, cioè stasi linfatica, che determina edema (gonfiore dell'arto operato) talvolta di notevole entità e che può non regredire completamente.

Raramente può verificarsi un linfocele (raccolta linfatica circoscritta) nella regione interessata dall'intervento chirurgico.

COMPLICANZE RARE

Si può verificare una lesione accidentale di una vena profonda o di un'arteria in corso di intervento. Sono possibili anche trombosi delle vene profonde con evoluzione embolica.

Nel corso di interventi sulla safena esterna l'isolamento della giunzione safeno-poplitea, richiede l'apertura della fascia del cavo popliteo (zona posteriore del ginocchio) in quanto la vena decorre in profondità e la possibile dislocazione delle strutture nervose limitrofe. Sono stati segnalati deficit neurologici conseguenti a tale intervento con perdita di una parte della motilità del piede (in genere temporanea), ma talora può permanere e manifestazioni a carattere doloroso.

ALTRE CONSIDERAZIONI

La correzione emodinamica potrebbe non essere eseguita in un solo tempo ma può richiedere atti complementari e controllo nel tempo.

La malattia varicosa è comunque evolutiva e sarà quindi possibile, negli anni, la comparsa di nuove varici.

CONSIDERAZIONI FINALI

Il tipo di anestesia e la tecnica adottata ed applicata consente di ridurre le complicanze di questa chirurgia al di sotto dell'1% dei casi trattati.

L'impiego di anestesia locale e la compressione post-operatoria unitamente alla mobilizzazione precoce consentono di non effettuare abitualmente, nelle varici essenziali, la profilassi anticoagulante per prevenire le flebotrombosi profonde quando la metodica di intervento sia chirurgica. L'uso di antibiotici viene limitato, di norma, ai pazienti che siano per condizioni personali o locali a rischio di infezione post-operatoria.

Il rispetto dei presidi terapeutici postoperatori è di fondamentale importanza per il raggiungimento degli obiettivi programmati e per evitare le complicanze.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Jeng CL, et al. Intra-neural injections and regional anesthesia: the known and the unknown. *Minerva Anestesiologica*. 2011 Jan;77(1):54-8
2. Alonso-Fernández MA et al. Loco-regional analgesia. *Med Intensiva*. 2008 Feb;32 Spec No. 1:100-6.



3. Tellings SS et al. Surgery and endovenous techniques for the treatment of small saphenous varicose veins: a review of the literature. *Phlebology*. 2011;26(5):179-84.
4. Leopardi D. et al. Systematic review of treatments for varicose veins. *Ann Vasc Surg*. 2009 Mar;23(2):264-76.
5. Hirsch et al. Options in the management of varicose veins, 2008 *J Cardiovasc Surg*. 2008 Feb;49(1):19-26
6. Marcucci G. et al. The management of arterial and venous injuries during saphenous vein surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008 May;7(3):432-3
7. Wessell N. et al. Thromboembolic complications in ambulatory surgery. A retrospective study of 1691 patients. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1996 Feb 20;116(5):615-6.
8. LINEE GUIDA CIF 2004 INTERNATIONAL ANGIOLOGY vol. 21 - suppl.2 to issue 2 - JUNE 2005 <http://www.collegioflebologia.it/web/ita/wp-content/uploads/2011/03/linee-guida-CIF-2005.pdf>
9. LINEE GUIDA SICVE 2009 (<http://www.sicve.it/images/lineequida/2009/05%20-%20Insufficienza%20Venosa%20Cronica.pdf>)
10. LINEE GUIDA Siset La profilassi del tromboembolismo venoso. *Haematologica*.2004;89:s2.
11. GUIDELINES American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. (*CHEST 2008; 133:844S-886S*)

RIFERIMENTI ONLINE

Web site del Collegio Italiano di Flebologia (CIF) <http://www.collegioflebologia.it>

Web site della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) <http://www.sicve.it/>

AREA PAZIENTI CIF <http://www.collegioflebologia.it/web/ita/area-pazienti/>

CERCHI UN MEDICO? <http://www.collegioflebologia.it/web/ita/area-pazienti/#>

E-MAIL: redazione@collegioitalianodiflebologia.it





ATTO DI CONSENSO A TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA PATOLOGIA VARICOSA

Cod. _____

Io sottoscritto.....nato/a a.....il.....
residente in.....

DICHIARO

-di essere stato informato dal Dott.di essere affetto da
.....e della necessità di essere sottoposto a trattamento
chirurgico di.....

-di essere stato informato dei possibili tipi di trattamenti della patologia da cui sono affetto, delle relative tecniche di esecuzione, dei benefici e rischi e delle possibili complicanze di ciascuno di essi, compreso il decorso post-operatorio, le istruzioni da seguire ed i comportamenti da tenere dopo la dimissione nonché delle possibili conseguenze in caso di ritardo o rifiuto dell trattamento chirurgico;

- di aver ricevuto, ad integrazione del colloquio, e letto una copia del foglio informativo;
- di aver avuto l'opportunità di fare domande e chiedere chiarimenti riguardo alle informazioni fornite e contenute nel suddetto foglio e di aver avuto risposte esaurienti;
- di aver compreso tutte le informazioni fornite;

ACCONSENTO

-ad essere sottoposto ad intervento chirurgico di.....
Io sottoscritto inoltre (barrare la scelta):

- ACCONSENTO che le informazioni relative alle mie condizioni di salute ed ai trattamenti sanitari necessari siano fornite a.....
- NON ACCONSENTO che le informazioni relative alle mie condizioni di salute ed ai trattamenti sanitari necessari siano fornite a
- DICHIARO di non voler ricevere alcuna informazione circa la malattia, le possibilità diagnostico-terapeutiche, i rischi, le complicanze connessi con l'intervento chirurgico.

Data.....

Firma del paziente.....

Firma del rappresentante legale.....

Firma del sanitario.....





Dott. X Y Z
Specialista in
Via
Tel

**CONSENSO INFORMATO
PER PROCEDURA ENDOVASCOLARE CON LASER
PER IL TRATTAMENTO DELLE VARICI**

PAZIENTE

COGNOME **NOME**



**Questo foglio informativo va restituito
al Medico insieme all'allegato modulo di consenso**



Consegnato in data

*Si consiglia di consegnare il Foglio Informativo
almeno 12 ore prima dell'intervento*

Firma del paziente

Cod.

CONSENSO INFORMATO PER PROCEDURA ENDOVASCOLARE CON LASER PER ILTRATTAMENTO DELLA VARICI

- Foglio Informativo -

Gentile Signora / Signore,

per essere pienamente informata/o, secondo le norme vigenti, prima di essere sottoposto ad intervento chirurgico per varici, legga attentamente questo documento.

A seguito di una visita integrata da accertamenti diagnostici (ecodoppler) è emerso che lei soffre di varici. Le varici sono determinate da una dilatazione di vene superficiali all'interno delle quali il sangue refluisce verso il piede anziché risalire al cuore.

E' necessario fermare questo reflusso di sangue se si desidera evitare possibili conseguenze quali:

- alterazione della cute e delle parti sottostanti (ulcera, infiammazioni)
- tromboflebite superficiale (la vena si riempie di sangue coagulato)
- comparsa di trombosi profonda (sangue coagulato in una vena profonda)
- progressivo aggravamento delle varici esistenti
- progressivo aggravamento delle microvaricosità esistenti ("capillari dilatati")



2

SCOPO DELLA PROCEDURA

Miglioramento dell'equilibrio e dell'emodinamica venosa dell'arto. Prevenzione della evoluzione della malattia ed abbattimento del rischio trombo embolico.

Alternativa alla procedura: possono essere utilizzate altre tecniche endovascolari (radiofrequenza, scleroterapia) o strategie chirurgiche (safenectomia, crossectomia, CHIVA, SEPS)

TIPOLOGIE DI PROCEDURE

Il trattamento delle varici si avvale di molteplici metodiche, a seconda del tipo clinico di varici, dell'età del paziente e del suo stato clinico generale. Le procedure più frequentemente adottate sono:

- Varicectomie isolate, cioè la semplice incisione cutanea e l'asportazione delle varici.
- Safenectomia (stripping), che consiste nella eliminazione la vena grande e/o piccola safena. Intervento di solito associato alle varicectomie.
- Crossectomia, cioè la legatura e sezione della safena allo sbocco di questa nel sistema venoso profondo.
- C.H.I.V.A., metodica di deconnessione della safena atta ad impedire il ristagno di sangue nel sistema venoso superficiale.
- S.E.P.S., metodica mininvasiva di tipo endoscopico che serve per la legatura ed interruzione di vene perforanti malate.
- Obliterazione endovenosa con metodica Laser.
- Obliterazione endovenosa con radiofrequenza.
- Scleroterapia

Tali interventi vengono eseguiti solitamente con ricovero minimo (da poche ore ad un giorno) e talvolta ambulatorialmente con tecnica anestesiológica locoregionale o locale permettendo così una precoce deambulazione.

POSSIBILI COMPLICANZE LEGATE ALL'ANESTESIA

L'anestesia effettuata è in genere di tipo *locale*.

L'*anestesia locale* consiste nell'infiltrazione, mediante iniezioni, dell'area dove decorre la vena da asportare. Si può utilizzare una soluzione anestetica contenete mepivacaina a concentrazione variabile. Le possibili complicanze legate all'utilizzo di tale farmaco riguardano effetti neurologici e cardiaci legati al sovradosaggio, ma le quantità utilizzate non eccedono i limiti di sicurezza.

I possibili rischi della anestesia locale, comunque non prevenibili, possono essere rappresentati dalla semplice eruzione cutanea fino a morte per shock anafilattico comunque imprevedibile, seppure molto raro.

Durante l'intervento viene sempre effettuato un monitoraggio cardiovascolare (elettrocardiografico e pressorio) e sarà posizionato un ago nella vena del braccio: tale via di perfusione ci consentirà di somministrarle farmaci d'urgenza se necessario. Potrà anche esserle somministrato un blando sedativo per consentirle di affrontare serenamente il tempo di intervento.



Durante l'intervento Lei potrà parlare liberamente: non esiti quindi a comunicarci ogni eventuale disagio. L'Anestesista è presente in sala operatoria e, in caso di necessità, interverrà integrando l'anestesia già effettuata.

POSSIBILI COMPLICANZE INTRA – POST PROCEDURALI IMMEDIATE

COMPLICANZE MAGGIORI

Nelle varie casistiche internazionali la mortalità è un evento estremamente raro. Esistono infatti episodi sporadici di mortalità legati essenzialmente all'embolia polmonare secondaria a trombosi venosa profonda.

COMPLICANZE MINORI

Può verificarsi la comparsa di ematomi che regrediscono, in genere completamente nel corso di alcune settimane, ma talora coloriture più scure possono permanere.

L'elemento più frequente e fastidioso è il dolore lungo il tragitto della vena trattata che in genere si risolve con trattamento farmacologico antalgico effettuato per una settimana.

Complicanze più rare sono rappresentate da ustioni cutanee e nel caso di interventi sul territorio della Vena Safena Esterna (VSE) dalla formazione di una fistola arterovenosa tra il moncone della parte terminale della VPS e rami dell'arteria poplitea (trattabile mediante embolizzazione con spirali)

POSSIBILI COMPLICANZE POST PROCEDURALI TARDIVE

E' possibile uno sviluppo o un aggravamento di aree di teleangectasie (dilatazione di piccole venule) di significato estetico; tale situazione non è preventivabile ed è comunque risolvibile con scleroterapia.

L'utilizzo di prodotti adesivi può portare alla comparsa di flittene (vescichette cutanee).

Varici lasciate in sede possono evolvere in varicoflebite (obliterazione spontanea): ciò può determinare una infiammazione locale transitoria.

E' possibile la recidiva, ovvero la ricomparsa di varici anche con interventi correttamente eseguiti.

Può verificarsi la lesione del nervo safeno con conseguenti parestesie e/o dolore lungo il suo decorso che può persistere per anni.

Può instaurarsi una condizione di linfedema, cioè stasi linfatica, che determina edema (gonfiore dell'arto operato) talvolta di notevole entità e che può non regredire completamente. chirurgico.



ALTRE CONSIDERAZIONI

La correzione emodinamica potrebbe non essere eseguita in un solo tempo ma può richiedere atti complementari e controllo nel tempo.

La malattia varicosa è comunque evolutiva e sarà quindi possibile, negli anni, la comparsa di nuove varici.

CONSIDERAZIONI FINALI

Il tipo di anestesia e la tecnica adottata ed applicata consente di ridurre le complicanze di questa chirurgia al di sotto dell'1% dei casi trattati.

L'impiego di anestesia locale e la compressione post-operatoria unitamente alla mobilizzazione precoce consentono di non effettuare abitualmente, nelle varici essenziali, la profilassi anticoagulante per prevenire le flebotrombosi profonde quando la metodica di intervento sia chirurgica. L'uso di antibiotici viene limitato, di norma, ai pazienti che siano per condizioni personali o locali a rischio di infezione post-operatoria.

Il rispetto dei presidi terapeutici postoperatori è di fondamentale importanza per il raggiungimento degli obiettivi programmati e per evitare le complicanze.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Jeng CL, et al. Intraneural injections and regional anesthesia: the known and the unknown. *Minerva Anestesiol.* 2011 Jan;77(1):54-8
2. Alonso-Fernández MA et al. Loco-regional analgesia. *Med Intensiva.* 2008 Feb;32 Spec No. 1:100-6.
3. García-Madrid C. New advances in the treatment of varicose veins: endovenous radiofrequency VNUS Closure. *Cir Esp.* 2011 August - September;89(7):420-426.
4. Tellings SS et al. Surgery and endovenous techniques for the treatment of small saphenous varicose veins: a review of the literature. *Phlebology.* 2011;26(5):179-84.
5. Leopardi D. et al. Systematic review of treatments for varicose veins. *Ann Vasc Surg.* 2009 Mar;23(2):264-76.
6. Hirsch et al. Options in the management of varicose veins, 2008 *J Cardiovasc Surg.* 2008 Feb;49(1):19-26
7. Bisang U et al.. Results of endovenous ClosureFast treatment for varicose veins in an outpatient setting. *Phlebology.* 2011 May 13. [Epub ahead of print].
8. Wessell N. et al .Thromboembolic complications in ambulatory surgery. A retrospective study of 1691 patients. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1996 Feb 20;116(5):615-6.
9. LINEE GUIDA CIF 2004 INTERNATIONAL ANGIOLOGY vol. 21 - suppl.2 to issue 2 - JUNE 2005 <http://www.collegioflebologia.it/web/ita/wp-content/uploads/2011/03/linee-guida-CIF-2005.pdf>
10. LINEE GUIDA SICVE 2009 (<http://www.sicve.it/images/lineequida/2009/05%20-%20Insufficienza%20Venosa%20Cronica.pdf>)
11. LINEE GUIDA Siset La profilassi del tromboembolismo venoso. *Haematologica.*2004;89:s2.
11. GUIDELINES American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. (*CHEST 2008; 133:844S-886S*)



RIFERIMENTI ONLINE

Web site del Collegio Italiano di Flebologia (CIF) <http://www.collegioflebologia.it>

Web site della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) <http://www.sicve.it/>

AREA PAZIENTI CIF <http://www.collegioflebologia.it/web/ita/area-pazienti/>

CERCHI UN MEDICO? <http://www.collegioflebologia.it/web/ita/area-pazienti/#>

E-MAIL: redazione@collegioitalianodiflebologia.it





ATTO DI CONSENSO A TRATTAMENTO MEDIANTE PROCEDURA ENDOVASCOLARE CON LASER DELLA PATOLOGIA VARICOSA

Cod. _____

Io sottoscritto.....nato/a a.....il.....
residente in.....

DICHIARO

-di essere stato informato dal Dott.di essere affetto dae della necessità di essere sottoposto a procedura endovascolare con laser

-di essere stato informato dei possibili tipi di trattamenti della patologia da cui sono affetto, delle relative tecniche di esecuzione, dei benefici e rischi e delle possibili complicanze di ciascuno di essi, compreso il decorso post-operatorio, le istruzioni da seguire ed i comportamenti da tenere dopo la dimissione nonché delle possibili conseguenze in caso di ritardo o rifiuto del trattamento chirurgico;

- di aver ricevuto, ad integrazione del colloquio, e letto una copia del foglio informativo;
- di aver avuto l'opportunità di fare domande e chiedere chiarimenti riguardo alle informazioni fornite e contenute nel suddetto foglio e di aver avuto risposte esaustive;
- di aver compreso tutte le informazioni fornite;

ACCONSENTO

-ad essere sottoposto a procedura endovascolare con laser
Io sottoscritto inoltre (barrare la scelta):

- ACCONSENTO che le informazioni relative alle mie condizioni di salute ed ai trattamenti sanitari necessari siano fornite a.....
- NON ACCONSENTO che le informazioni relative alle mie condizioni di salute ed ai trattamenti sanitari necessari siano fornite a
- DICHIARO di non voler ricevere alcuna informazione circa la malattia, le possibilità diagnostico-terapeutiche, i rischi, le complicanze connessi con la procedura.

Data.....

Firma del paziente.....

Firma del rappresentante legale.....

Firma del sanitario.....





Dott. X Y Z
Specialista in
Via
Tel

**CONSENSO INFORMATO
PER PROCEDURA ENDOVASCOLARE CON
RADIOFREQUENZA
PER IL TRATTAMENTO DELLE VARICI**

PAZIENTE

COGNOME **NOME**



**Questo foglio informativo va restituito
al Medico insieme all'allegato modulo di consenso**



Consegnato in data

*Si consiglia di consegnare il Foglio Informativo
almeno 12 ore prima dell'intervento*

Firma del paziente

Cod.

CONSENSO INFORMATO PER PROCEDURA ENDOVASCOLARE CON RADIOFREQUENZA PER ILTRATTAMENTO DELLA VARICI

- Foglio Informativo -

Gentile Signora / Signore,

per essere pienamente informata/o, secondo le norme vigenti, prima di essere sottoposto ad intervento chirurgico per varici, legga attentamente questo documento.

A seguito di una visita integrata da accertamenti diagnostici (ecodoppler) è emerso che lei soffre di varici. Le varici sono determinate da una dilatazione di vene superficiali all'interno delle quali il sangue refluisce verso il piede anziché risalire al cuore.

E' necessario fermare questo reflusso di sangue se si desidera evitare possibili conseguenze quali:

- alterazione della cute e delle parti sottostanti (ulcera, infiammazioni)
- tromboflebite superficiale (la vena si riempie di sangue coagulato)
- comparsa di trombosi profonda (sangue coagulato in una vena profonda)
- progressivo aggravamento delle varici esistenti
- progressivo aggravamento delle microvaricosità esistenti ("capillari dilatati")

SCOPO DELLA PROCEDURA

Miglioramento dell'equilibrio e dell'emodinamica venosa dell'arto. Prevenzione della evoluzione della malattia ed abbattimento del rischio trombo embolico.

Alternativa alla procedura: possono essere utilizzate tecniche chirurgiche (stripping, CHIVA, crossectomia, varicectomie isolate, o altre tecniche endovascolari (laser, scleroterapia) .



2

TIPOLOGIE DI PROCEDURE

Il trattamento delle varici si avvale di molteplici metodiche, a seconda del tipo clinico di varici, dell'età del paziente e del suo stato clinico generale. Le procedure più frequentemente adottate sono:

- Varicectomie isolate, cioè la semplice incisione cutanea e l'asportazione delle varici.
- Safenectomia (stripping), che consiste nella eliminazione la vena grande e/o piccola safena. Intervento di solito associato alle varicectomie.
- Crossectomia, cioè la legatura e sezione della safena allo sbocco di questa nel sistema venoso profondo.
- C.H.I.V.A., metodica di deconnessione della safena atta ad impedire il ristagno di sangue nel sistema venoso superficiale.
- S.E.P.S., metodica mininvasiva di tipo endoscopico che serve per la legatura ed interruzione di vene perforanti malate.
- Obliterazione endovenosa con metodica Laser.
- Obliterazione endovenosa con radiofrequenza.
- Scleroterapia

Tali interventi vengono eseguiti solitamente con ricovero minimo (da poche ore ad un giorno) e talvolta ambulatorialmente con tecnica anestesiológica locoregionale o locale permettendo così una precoce deambulazione.

POSSIBILI COMPLICANZE LEGATE ALL'ANESTESIA

L'anestesia effettuata è in genere di tipo *locale*.

L'*anestesia locale* consiste nell'infiltrazione, mediante iniezioni, dell'area dove decorre la vena da asportare. Si può utilizzare una soluzione anestetica contenete mepivacaina a concentrazione variabile. Le possibili complicanze legate all'utilizzo di tale farmaco riguardano effetti neurologici e cardiaci legati al sovradosaggio, ma le quantità utilizzate non eccedono i limiti di sicurezza.

I possibili rischi della anestesia locale, comunque non prevenibili, possono essere rappresentati dalla semplice eruzione cutanea fino a morte per shock anafilattico comunque imprevedibile, seppure molto raro.

Durante l'intervento viene sempre effettuato un monitoraggio cardiovascolare (elettrocardiografico e pressorio) e sarà posizionato un ago nella vena del braccio: tale via di perfusione ci consentirà di somministrarle farmaci d'urgenza se necessario. Potrà anche esserle somministrato un blando sedativo per consentirle di affrontare serenamente il tempo di intervento.

Durante l'intervento Lei potrà parlare liberamente: non esiti quindi a comunicarci ogni eventuale disagio. L'Anestesista è presente in sala operatoria e, in caso di necessità, interverrà integrando l'anestesia già effettuata.



POSSIBILI COMPLICANZE INTRA PROCEDURALI /POST PROCEDURALI IMMEDIATE

COMPLICANZE MAGGIORI

Nelle varie casistiche internazionali la mortalità è un evento estremamente raro. Esistono infatti episodi sporadici di mortalità legati essenzialmente all'embolia polmonare secondaria a trombosi venosa profonda.

COMPLICANZE MINORI

Può verificarsi la comparsa di ematomi che regrediscono, in genere completamente nel corso di alcune settimane, ma talora coloriture più scure possono permanere.

L'elemento più frequente e fastidioso è il dolore lungo il tragitto della vena trattata che in genere si risolve con trattamento farmacologico antalgico effettuato per una settimana.

Complicanze più rare sono rappresentate da ustioni cutanee e nel caso di interventi sul territorio della Vena Safena Esterna (VSE) dalla formazione di una fistola arterovenosa tra il moncone della parte terminale della VPS e rami dell'arteria poplitea (trattabile mediante embolizzazione con spirali)

POSSIBILI COMPLICANZE POST PROCEDURALI TARDIVE

E' possibile uno sviluppo o un aggravamento di aree di teleangectasie (dilatazione di piccole venule) di significato estetico; tale situazione non è preventivabile ed è comunque risolvibile con scleroterapia.

L'utilizzo di prodotti adesivi può portare alla comparsa di flittene (vescichette cutanee).

Varici lasciate in sede possono evolvere in varicoflebite (obliterazione spontanea); ciò può determinare una infiammazione locale transitoria.

E' possibile la recidiva, ovvero la ricomparsa di varici anche con interventi correttamente eseguiti.

Può verificarsi la lesione del nervo safeno con conseguenti parestesie e/o dolore lungo il suo decorso che può persistere per anni.

Può instaurarsi una condizione di linfedema, cioè stasi linfatica, che determina edema (gonfiore dell'arto operato) talvolta di notevole entità e che può non regredire completamente chirurgico.

ALTRE CONSIDERAZIONI

La correzione emodinamica potrebbe non essere eseguita in un solo tempo ma può richiedere atti complementari e controllo nel tempo.

La malattia varicosa è comunque evolutiva e sarà quindi possibile, negli anni, la comparsa di nuove varici.



CONSIDERAZIONI FINALI

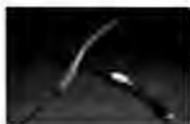
Il tipo di anestesia e la tecnica adottata ed applicata consente di ridurre le complicanze di questa chirurgia al di sotto dell'1% dei casi trattati.

L'impiego di anestesia locale e la compressione post-operatoria unitamente alla mobilizzazione precoce consentono di non effettuare abitualmente, nelle varici essenziali, la profilassi anticoagulante per prevenire le flebotrombosi profonde quando la metodica di intervento sia chirurgica. L'uso di antibiotici viene limitato, di norma, ai pazienti che siano per condizioni personali o locali a rischio di infezione post-operatoria.

Il rispetto dei presidi terapeutici postoperatori è di fondamentale importanza per il raggiungimento degli obiettivi programmati e per evitare le complicanze.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Jeng CL, et al. Intraneural injections and regional anesthesia: the known and the unknown. *Minerva Anesthesiol.* 2011 Jan;77(1):54-8
2. Alonso-Fernández MA et al. Loco-regional analgesia. *Med Intensiva.* 2008 Feb;32 Spec No. 1:100-6.
3. Memetoglu ME. Combination technique of tumescent anesthesia during endovenous laser therapy of saphenous vein insufficiency. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Dec;11(6):774-7
4. Tellings SS et al. Surgery and endovenous techniques for the treatment of small saphenous varicose veins: a review of the literature. *Phlebology.* 2011;26(5):179-84.
5. Leopardi D. et al. Systematic review of treatments for varicose veins. *Ann Vasc Surg.* 2009 Mar;23(2):264-76.
6. Hirsch et al. Options in the management of varicose veins, 2008 *J Cardiovasc Surg.* 2008 Feb;49(1):19-26
7. Myers KA et al. Outcome of endovenous laser therapy for saphenous reflux and varicose veins: medium-term results assessed by ultrasound surveillance.
8. Hamel-Desnos C. et al. Endovenous laser procedure in a clinic room: feasibility and side effects study of 1,700 cases. *Phlebology.* 2009 Jun;24(3):125-30.
9. Van Den Bos RR Endovenous laser ablation-induced complications: review of the literature and new cases. *Dermatol Surg.* 2009 Aug;35(8):1206-14
10. Wessell N. et al .Thromboembolic complications in ambulatory surgery. A retrospective study of 1691 patients. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1996 Feb 20;116(5):615-6.
11. LINEE GUIDA CIF 2004 INTERNATIONAL ANGIOLOGY vol. 21 - suppl.2 to issue 2 - JUNE 2005 <http://www.collegioflebologia.it/web/ita/wp-content/uploads/2011/03/linee-guida-CIF-2005.pdf>
12. LINEE GUIDA SICVE 2009 (<http://www.sicve.it/images/lineeguida/2009/05%20-%20Insufficienza%20Venosa%20Cronica.pdf>)
13. LINEE GUIDA Siset La profilassi del tromboembolismo venoso. *Haematologica.*2004;89:s2.
11. GUIDELINES American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. (*CHEST 2008; 133:844S-886S*)



RIFERIMENTI ONLINE

Web site del Collegio Italiano di Flebologia (CIF) <http://www.collegioflebologia.it>

Web site della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) <http://www.sicve.it/>

AREA PAZIENTI CIF <http://www.collegioflebologia.it/web/ita/area-pazienti/>

CERCHI UN MEDICO? <http://www.collegioflebologia.it/web/ita/area-pazienti/#>

E-MAIL: redazione@collegioitalianodiflebologia.it





ATTO DI CONSENSO A TRATTAMENTO MEDIANTE PROCEDURA ENDOVASCOLARE CON RADIOFREQUENZA DELLA PATOLOGIA VARICOSA

Cod. _____

Io sottoscritto.....nato/a a.....il.....
residente in.....

DICHIARO

-di essere stato informato dal Dott.di essere affetto dae della necessità di essere sottoposto a procedura endovascolare con radiofrequenza

-di essere stato informato dei possibili tipi di trattamenti della patologia da cui sono affetto, delle relative tecniche di esecuzione, dei benefici e rischi e delle possibili complicanze di ciascuno di essi, compreso il decorso post-operatorio, le istruzioni da seguire ed i comportamenti da tenere dopo la dimissione nonché delle possibili conseguenze in caso di ritardo o rifiuto del trattamento chirurgico;

-di aver ricevuto, ad integrazione del colloquio, e letto una copia del foglio informativo;
-di aver avuto l'opportunità di fare domande e chiedere chiarimenti riguardo alle informazioni fornite e contenute nel suddetto foglio e di aver avuto risposte esaustive;
-di aver compreso tutte le informazioni fornite;

ACCONSENTO

-ad essere sottoposto a procedura endovascolare con radiofrequenza
Io sottoscritto inoltre (barrare la scelta):

- ACCONSENTO che le informazioni relative alle mie condizioni di salute ed ai trattamenti sanitari necessari siano fornite a.....
- NON ACCONSENTO che le informazioni relative alle mie condizioni di salute ed ai trattamenti sanitari necessari siano fornite a
- DICHIARO di non voler ricevere alcuna informazione circa la malattia, le possibilità diagnostico-terapeutiche, i rischi, le complicanze connessi con la procedura.

Data.....

Firma del paziente.....

Firma del rappresentante legale.....

Firma del sanitario.....





Dott. X Y Z
Specialista in
Via
Tel

**CONSENSO INFORMATO
PER TRATTAMENTO SCLEROTERAPICO
DELLE VARICI**

PAZIENTE

COGNOME **NOME**



*Questo foglio informativo va restituito
al Medico insieme all'allegato modulo di consenso*



Consegnato in data

*Si consiglia di consegnare il Foglio Informativo
almeno 12 ore prima dell'intervento*

Firma del paziente

Cod.

CONSENSO INFORMATO PER TRATTAMENTO SCLEROTERAPICO DELLE VARICI

- Foglio Informativo -

Gentile Signora / Signore,

per essere pienamente informata/o, secondo le norme vigenti, prima di essere sottoposto ad intervento chirurgico per varici, legga attentamente questo documento.

A seguito di una visita integrata da accertamenti diagnostici (ecodoppler) è emerso che lei soffre di varici. Le varici sono determinate da una dilatazione di vene superficiali all'interno delle quali il sangue refluisce verso il piede anziché risalire al cuore.

E' necessario fermare questo reflusso di sangue se si desidera evitare possibili conseguenze quali:

- alterazione della cute e delle parti sottostanti (ulcera, infiammazioni)
- tromboflebite superficiale (la vena si riempie di sangue coagulato)
- comparsa di trombosi profonda (sangue coagulato in una vena profonda)
- progressivo aggravamento delle varici esistenti
- progressivo aggravamento delle microvaricosità esistenti ("capillari dilatati")

SCOPO DELLA PROCEDURA

Miglioramento dell'equilibrio e dell'emodinamica venosa dell'arto. Prevenzione della evoluzione della malattia ed abbattimento del rischio trombo embolico.



2

TIPOLOGIE DI PROCEDURE

Il trattamento delle varici si avvale di molteplici metodiche, a seconda del tipo clinico di varici, dell'età del paziente e del suo stato clinico generale. Le procedure più frequentemente adottate sono:

- Varicectomie isolate, cioè la semplice incisione cutanea e l'asportazione delle varici.
- Safenectomia (stripping), che consiste nella eliminazione la vena grande e/o piccola safena. Intervento di solito associato alle varicectomie.
- Crossectomia, cioè la legatura e sezione della safena allo sbocco di questa nel sistema venoso profondo.
- C.H.I.V.A., metodica di deconnessione della safena atta ad impedire il ristagno di sangue nel sistema venoso superficiale.
- S.E.P.S., metodica mininvasiva di tipo endoscopico che serve per la legatura ed interruzione di vene perforanti malate.
- Obliterazione endovenosa con metodica Laser.
- Obliterazione endovenosa con radiofrequenza.
- Scleroterapia

Tali interventi vengono eseguiti solitamente con ricovero minimo (da poche ore ad un giorno) e talvolta ambulatorialmente con tecnica anestesiológica locoregionale o locale permettendo così una precoce deambulazione.

SCLEROTERAPIA

La scleroterapia consiste nell'iniezione di una sostanza sclerosante all'interno della vena varicosa. Il prodotto sclerosante va introdotto in uno o più punti: durante una seduta scleroterapica verranno pertanto effettuate una o più iniezioni. La scleroterapia determina una irritazione della parete della vena trattata, così da ottenerne la chiusura. Il sangue quindi non passerà più nelle vene ammalate ma defluirà verso il cuore attraverso le vene superficiali sane e le vene profonde, quelle realmente deputate al ritorno del sangue. Il sistema venoso superficiale, infatti, non ha rilevanza nel trasporto del sangue, ma si tratta di un sistema cosiddetto "accessorio", che diventa rilevante solo quando malato in quanto fonte di complicanze.

Dopo la seduta scleroterapica quasi sempre si forma una infiammazione leggera e transitoria nelle aree dove sono state effettuate le iniezioni.

Nel punto di iniezione è frequente una ecchimosi (livido)

POSSIBILI COMPLICANZE PROCEDURALI IMMEDIATE O POST PROCEDURALI PRECOCI

COMPLICANZE MAGGIORI

Sono rappresentate da:

- *reazione allergica* che si manifesta con eruzioni cutanee (arrossamenti, orticaria) o più raramente con sintomi respiratori, collasso o morte per shock anafilattico imprevedibile, seppure molto raro: è importante che voi segnaliate vostre eventuali allergie a farmaci od a qualsiasi altra sostanza ed anche casi di allergia nella vostra famiglia.
- *trombosi venosa profonda*: non dimenticate di segnalare vostre pregresse "flebiti" e se usate farmaci ormonali (pillola, cerotto, etc)
- *necrosi* ("crosta") cutanea dolorosa e a lenta cicatrizzazione, con esito cicatriziale iperpigmentato e antiestetico



- *iniezione intra-arteriosa*: complicanza resa eccezionale dall'Ecoscleroterapia, che consiste nella pratica da noi usata correntemente, di iniettare il prodotto sotto guida ecografica nelle vene non visibili (l'origine della vena malata è infatti più lontana e più profonda rispetto alle dilatazioni visibili)
- *transitori annebbiamenti della vista* che possono verificarsi utilizzando particolari miscele di farmaco e aria (schiuma)

Le complicanze più gravi intervengono immediatamente, ad esempio quasi tutte le manifestazioni allergiche ed il dolore legato ad una iniezione intraarteriosa. Le altre possono sopraggiungere più ore o giorni dopo l'iniezione e pertanto dovrete in tal caso il vostro medico di fiducia.

COMPLICANZE MINORI

Dopo la seduta scleroterapica quasi sempre si forma una infiammazione leggera e transitoria nelle aree dove sono state effettuate le iniezioni.

Nel punto di iniezione è frequente una ecchimosi (livido) dal momento che la parete della vena ammalata è di cattiva qualità e si rompe facilmente.

Se la reazione infiammatoria dovesse essere più rilevante si potrà apprezzare nella sede di iniezione una pallina o cordone di consistenza dura. Questo non deve preoccupare in quanto alla visita successiva, se necessario, potrà essere evacuata o aspirata. Queste manifestazioni frequentemente scompaiono senza necessità di intervento medico. Talora, tuttavia, possono permanere esiti soprattutto in forma di colorazione scura o di piccola tumefazione.

POSSIBILI COMPLICANZE POST PROCEDURALI TARDIVE

La comparsa di pigmentazione (macchia di colore scuro lungo il decorso delle vene trattate) è un evento possibile anche in mani molto esperte e anche quando la scleroterapia sia stata eseguita in modo corretto. Essa dipende da fattori individuali (predisposizione), età delle venule dilatate, esposizioni solari o a raggi ultravioletti, reflussi venosi strumentalmente non identificabili ed altre cause non note. La pigmentazione si attenua in genere nei mesi successivi e può arrivare a scomparire a seguito di terapie specifiche.

La comparsa di piccole venule rosse nelle aree trattate o nelle aree vicine (matting) rappresenta solitamente un fenomeno temporaneo e comunque risolvibile con ulteriori trattamenti. Interessa persone predisposte o può dipendere da fattori ormonali o elementi tecnici non ben chiariti.

ALTRE CONSIDERAZIONI

Dopo l'iniezione una compressione o una calza elastica oppure un bendaggio saranno applicate per un tempo prescritto.

La colla dei cerotti può determinare allergia con conseguente dermatite in genere transitoria; ove si manifesti, tuttavia deve contattare il curante.

Occorre evitare una attività fisica esagerata il giorno del trattamento ed i giorni successivi, ma potrete mantenere le normali attività.

Ricordate infine che il trattamento delle vene varicose, anche se piccole, richiede pazienza ed essendo la malattia evolutiva è possibile la comparsa nel tempo di nuove vene dilatate.



CONSIDERAZIONI FINALI

Il rispetto dei presidi terapeutici postoperatori è di fondamentale importanza per il raggiungimento degli obiettivi programmati e per evitare le complicanze.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Tisi PV et al. Injection sclerotherapy for varicose veins. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD001732.
2. Grommes J et al. Inadvertent arterial injection using catheter-assisted sclerotherapy resulting in amputation.
3. Guex JJ et al. The French polidocanol study on long-term side effects: a survey covering 3,357 patient years. Dermatol Surg. 2010 Jun;36 Suppl 2:993-1003
4. Sarvananthan T. et al. Neurological complications of sclerotherapy for varicose veins. J Vasc Surg. 2011 Aug 11. [Epub ahead of print]
5. Leopardi D. et al. Systematic review of treatments for varicose veins. Ann Vasc Surg. 2009 Mar;23(2):264-76.
6. Hirsch et al. Options in the management of varicose veins, 2008 J Cardiovasc Surg. 2008 Feb;49(1):19-26
- Lopez L et al. Cutaneous hyperpigmentation following venous sclerotherapy treated with deferoxamine mesylate. Dermatol Surg. 2001 Sep;27(9):795-8
7. LINEE GUIDA CIF 2004 INTERNATIONAL ANGIOLOGY vol. 21 - suppl.2 to issue 2 - JUNE 2005 <http://www.collegioflebologia.it/web/ita/wp-content/uploads/2011/03/linee-guida-CIF-2005.pdf>
8. LINEE GUIDA SICVE 2009 (<http://www.sicve.it/images/lineeguida/2009/05%20-%20Insufficienza%20Venosa%20Cronica.pdf>)
9. LINEE GUIDA Siset La profilassi del tromboembolismo venoso. Haematologica.2004;89:s2.
11. GUIDELINES American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. (*CHEST 2008; 133:844S-886S*)

RIFERIMENTI ONLINE

Web site del Collegio Italiano di Flebologia (CIF) <http://www.collegioflebologia.it>

Web site della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) <http://www.sicve.it/>

AREA PAZIENTI CIF <http://www.collegioflebologia.it/web/ita/area-pazienti/>

CERCHI UN MEDICO? <http://www.collegioflebologia.it/web/ita/area-pazienti/#>

E-MAIL: redazione@collegioitalianodiflebologia.it





ATTO DI CONSENSO A TRATTAMENTO SCLEROTERAPICO DELLA PATOLOGIA VARICOSA

Cod.

Io sottoscritto.....nato/a a.....il.....
residente in.....

DICHIARO

-di essere stato informato dal Dott.di essere affetto dae della necessità di essere sottoposto a trattamento di scleroterapia.

-di essere stato informato dei possibili tipi di trattamenti della patologia da cui sono affetto, delle relative tecniche di esecuzione, dei benefici e rischi e delle possibili complicanze di ciascuno di essi, compreso il decorso post-operatorio, le istruzioni da seguire ed i comportamenti da tenere dopo la dimissione nonché delle possibili conseguenze in caso di ritardo o rifiuto del trattamento chirurgico;

-di aver ricevuto, ad integrazione del colloquio, e letto una copia del foglio informativo;
-di aver avuto l'opportunità di fare domande e chiedere chiarimenti riguardo alle informazioni fornite e contenute nel suddetto foglio e di aver avuto risposte esaustive;
-di aver compreso tutte le informazioni fornite;

ACCONSENTO

-ad essere sottoposto a procedura di scleroterapia.

Io sottoscritto inoltre (barrare la scelta):

- ACCONSENTO che le informazioni relative alle mie condizioni di salute ed ai trattamenti sanitari necessari siano fornite a.....
- NON ACCONSENTO che le informazioni relative alle mie condizioni di salute ed ai trattamenti sanitari necessari siano fornite a
- DICHIARO di non voler ricevere alcuna informazione circa la malattia, le possibilità diagnostico-terapeutiche, i rischi, le complicanze connessi con la procedura.

Data.....

Firma del paziente.....

Firma del rappresentante legale.....

Firma del sanitario.....

