MINERVA
CARDIOANGIOLOGICA

VOL. 64 · SUPPL. 2 · No. 4 · AGOSTO 2016

LINEE GUIDA FLEBO-LINFOLOGICHE SIF-SICVE 2016

DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI FLEBOLOGIA E DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA VASCOLARE ED ENDOVASCOLARE

PROOF MINERVA MEDICA

EDIZIONI · MINERVA · MEDICA

PUBBLICAZIONE PERIODICA BIMESTRALE - POSTE ITALIANE S.P.A. - SPED. IN A. P. D.L. 353/2003 (CONV. IN L. 27/02/2004 N° 46) ART. 1, COMMA 1, DCB/CN - ISSN 0026-4725 TAXE PERÇUE

PROOF
MINERVA MEDICA

MINERVA CARDIOANGIOLOGICA

A BIMONTHLY JOURNAL ON HEART AND VASCULAR DISEASES
FOUNDED IN 1953 BY T. OLIARO

OFFICIAL JOURNAL OF THE
ITALIAN SOCIETY OF ANGIOLOGY AND VASCULAR PATHOLOGY - S.I.A.P.A.V.

ANGIOLOGY

EDITORIAL COMMITTEE

G. B. Agus (Milan, Italy) - C. Allegra (Rome, Italy) - L. Aluigi (Bologna, Italy) - M. Amitrano (Rome, Italy)
G. M. Andreozzi (Padua, Italy) - P. L. Antignani (Rome, Italy) - T. A. Baroncelli (Florence, Italy) - G. Camporese (Padua, Italy)
S. Coccheri (Bologna, Italy) - W. Dorigo (Florence, Italy) - G. Failla (Catania, Italy) - F. Ferrara (Palermo, Italy)
G. F. Gensini (Florence, Italy) - L. Irace (Rome, Italy) - L. Leone (Syracuse, Italy) - G. Leonardo (Naples, Italy)
F. Magnoni (Bologna, Italy) - S. Minucci (Rome, Italy) - S. Novo (Palermo, Italy) - A. Visonà (Treviso, Italy)

CARDIOLOGY

EDITORIAL COMMITTEE

L. Agati (Rome, Italy) - P. Agostoni (Milan, Italy) - G. P. Aurigemma (Worcester, USA)
J. A. Belardi (Buenos Aires, Argentina) - G. Belcaro (Chieti, Italy) - L. M. Biasucci (Rome, Italy) - G. Biondi Zoccai (Rome, Italy)
R. Bolli (Louisville, USA) - M. G. Bongiorni (Pisa, Italy) - G. Boriani (Bologna, Italy) - C. Briguori (Naples, Italy)
M. R. Cesarone (Pescara, Italy) - M. Chessa (Milan, Italy) - A. Chieffo (Milan, Italy) - F. Colivicchi (Rome, Italy)
M. A. Costa (Cleveland, USA) - G. B. Danzi (Savona, Italy) - G. Di Sciascio (Rome, Italy)
J. Escaned (Madrid, Spain) - M. Feola (Cuneo, Italy) - P. Golino (Naples, Italy) - M. Gulizia (Catania, Italy)
M. Frenneaux (Norwich, UK) - D. Horstkotte (Bad Oeynhausen, Germany) - M. Imazio (Turin, Italy)
M. Joner (Gaithersburg, USA) - A. Kastrati (Munich, Germany) - R. Kornowski (Petah Tikva, Israel)
P. Lancellotti (Liège, Belgium) - J. Leipsic (Vancouver, Canada) - M. Lesiak (Poznan, Poland) - R. Madonna (Chieti, Italy)
F. Maisano (Zurich, Switzerland) - M. Metra (Brescia, Italy) - A. Michelucci (Florence, Italy) - F. Nardi (Verbania, Italy)
G. Palareti (Bologna, Italy) - R. Pedrinelli (Pisa, Italy) - E. Picano (Pisa, Italy) - P. Prandoni (Padua, Italy)
S. G. Priori (Pavia, Italy) - R. Proietti (Montréal, Canada) - R. Pulli (Florence, Italy) - A. Rathod (Los Angeles, USA)
A. G. Rebuzzi (Rome, Italy) - F. Ribichini (Verona, Italy) - M. Sabaté (Barcelona, Spain) - M. Santini (Rome, Italy)
P. W. Serruys (Rotterdam, NL) - C. Tamburino (Catania, Italy)

MANAGING EDITOR
A. Oliaro (Turin, Italy)

PROOF
MINERVA MEDICA

This journal is ***PEER REVIEWED*** **and is quoted in:** ***EMBASE, PubMed/MEDLINE, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Scopus***

Impact factor: 0.752

Published by - Edizioni Minerva Medica - Corso Bramante 83-85 - I-10126 Torino (Italy) - Tel. +39 011 678282 - Fax +39 011 674502 - Web Site: www.minervamedica.it
Editorial Office: journals6.dept@minervamedica.it - *Subscriptions:* subscriptions.dept@minervamedica.it - *Advertising:* journals3.dept@minervamedica.it

Annual subscriptions:

Italy - *Individual:* Online € 110,00; Print € 115,00, Print+Online € 120,00; *Institutional:* Print € 150,00, Online (Small € 325,00, Medium € 373,00, Large € 390,00), Print+Online (Small € 341,00, Medium € 388,00, Large € 404,00).

European Union - *Individual:* Online € 185,00; Print € 190,00, Print+Online € 200,00; *Institutional:* Print € 265,00, Online (Small € 325,00, Medium € 373,00, Large € 390,00), Print+Online (Small € 351,00, Medium € 399,00, Large € 414,00).

Outside the European Union - *Individual:* Online € 205,00; Print € 215,00, Print+Online € 225,00; *Institutional:* Print € 290,00, Online (Small € 341,00, Medium € 393,00, Large € 409,00), Print+Online (Small € 362,00, Medium € 414,00, Large € 430,00).

Subscribers: Payment to be made in Italy: a) by check; b) by bank transfer to: Edizioni Minerva Medica, INTESA SANPAOLO Branch no. 18 Torino. IBAN: IT45 K030 6909 2191 0000 0002 917 c) through postal account no. 00279109 in the name of Edizioni Minerva Medica, Corso Bramante 83-85, 10126 Torino; d) by credit card Diners Club International, Master Card, VISA, American Express. Foreign countries: a) by check; b) by bank transfer to: Edizioni Minerva Medica, INTESA SANPAOLO Branch no. 18 Torino. IBAN: IT45 K030 6909 2191 0000 0002 917; BIC: BCITITMM c) by credit card Diners Club International, Master Card, VISA, American Express. Notification of changes to mailing addresses, e-mail addresses or any other subscription information must be received in good time. Notification can be made by sending the new and old information by mail, fax or e-mail or directly through the website www.minervamedica.it at the section "Your subscriptions - Contact subscriptions department". Complaints regarding missing issues must be made within six months of the issue's publication date. Prices for back issues and years are available upon request.

©Edizioni Minerva Medica - Torino 2016
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored or transmitted in any form or by any means, without the prior permission of the copyright owner. Bimonthly publication. Authorized by Turin Court no. 855 of October 9, 1953.

Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare
President: A. Visonà - *Vice-Presidents:* P. Frigatti - G. Leonardo - *Secretary:* A. Amato - *Councilors:* U. Alonzo, E. Baggio, A. Di Folca, M. Rossi, P. Tondi.

This Journal is associated with FARMAMEDIA This Journal complies with the Code of Self-Discipline of Medical/Scientific Publishers associated with FARMAMEDIA and may accept advertising

PROOF
MINERVA MEDICA

LINEE GUIDA FLEBO-LINFOLOGICHE SIF-SICVE 2016

DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI FLEBOLOGIA
E
DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA VASCOLARE ED ENDOVASCOLARE

PROOF MINERVA MEDICA

Fondata nel 1986

S.I.F.
Società Italiana di Flebologia

SICVE

Società Italiana di Chirurgia
Vascolare ed Endovascolare

PROOF
MINERVA MEDICA

Comitato SIF per le Linee Guida

Giovanni M. Spinelli (Studio Flebologico Spinelli, Perugia)
Olindo Pieroni (Studio medico flebologico Dott. Olindo Pieroni, Potenza)
Francesco Ferrara (Studio Flebologico Ferrara Acerra, Napoli)
Heinrich Ebner (Associazione Atesina per lo Studio
delle Malattie Chirurgiche dei Vasi e del Torace, Bolzano)

Consiglio Direttivo SIF
Presidente: Heinrich Ebner
Presidente Fondatore: Giuseppe Genovese
Presidente Onorario: Roberto Bisacci
Past President: Marco Apperti
Vicepresidenti: Gennaro Quarto, Marco Viani
Segretario Generale: Claudio Rosco
Tesoriere: Antonio Sellitti

Consiglieri

Marcello Bernardini, Benedetto Bernardo,
Nicola Chiulli, Roberto Di Mitri, Riccardo Piccioli,
Olindo Pieroni, Massimo Pisacreta, Giovanni M. Spinelli,
Enzo Strati, Antonio Tori

Comitato SICVE per le Linee Guida

Stefano Camparini (Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari)
Antonio Freyrie (Alma Mater Studiorum, Università di Bologna)
Gaetano Lanza (Ospedale MultiMedica IRCCS, Castellanza, Varese)

Consiglio Direttivo SICVE

Presidente: Nicola Mangialardi
Presidente Incoming: Andrea Stella
Past President: Roberto Chiesa

Consiglieri

Stefano Camparini, Antonio Freyrie,
Andrea Gaggiano, Pierluigi Giorgetti, Bruno Gossetti,
Antonio M. Jannello, Maurizio Taurino
Segretario: Patrizio Castelli

PROOF MINERVA MEDICA

Autori

Heinrich Ebner (*Coordinatore SIF*), Francesco Stillo (*Coordinatore SICVE*), Gaetano Lanza (Metodologo), Nicola Mangialardi, Giovanni B. Agus, Marco Apperti, Eugenio Bernardini, Marcello Bernardini, Benedetto Bernardo, Giuseppe Bianchini, Roberto Bisacci, Stefano Camparini, Nicola Chiulli, Domenico Corda, Aldo Crespi, Antonio De Fiores, Stefano De Franciscis, Roberto Di Mitri, Walter Dorigo, Juliane A. Ebner, Guglielmo Emanuelli, Francesco Ferrara, Giuseppe Genovese, Elena Giacomelli, Benedetta Giannasio, Bruno Gossetti, Mirko Guerra, Vincenzo Mattaliano, Antonello Musiani, Olindo Pieroni, Riccardo Piccioli, Massimo Pisacreta, Carlo Pratesi, Sonia Ronchey, Gennaro Quarto, Antonio Sellitti, Giovanni M. Spinelli, Enzo Strati, Antonio Tori, Marco Viani, Pierluigi Zolesio

Giovanni B. Agus,
Chirurgia Vascolare, Università degli Studi, Milano
Marco Apperti,
Centro Interuniversitario per la Ricerca e Formazione in Flebologia, Perugia
Eugenio Bernardini,
Studio Flebologico Bernardini, Livorno
Marcello Bernardini,
U.O. Chirurgia Generale Ospedale di Volterra, USL Toscana Nord, Volterra
Benedetto Bernardo,
U.D. di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare CdC GEPOS, Telese Terma (BN)
Giuseppe Bianchini,
Divisione di Chirurgia Vascolare, Centro Angiomi, IRCCS Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma;
Roberto Bisacci,
Centro Interuniversitario per la Ricerca e Formazione in Flebologia, Perugia
Stefano Camparini,
U.O.C. Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari
Nicola Chiulli,
Studio Flebologico Ippocrate, Pescara
Domenico Corda
Polimedica San Franco, Pavia
Aldo Crespi,
S.S. Prevenzione e Cura Lesioni Vascolari ASL NO, Novara
Antonio De Fiores,
Laboratorio di Diagnostica Vascolare, Clinica Guarnieri, Roma
Stefano De Franciscis,
Cattedra di Chirurgia Vascolare, Università Magna Grecia, Catanzaro
Roberto Di Mitri,
Centro Vascolare Toscano, Casa di cura di San Rossore, Pisa
Walter Dorigo,
Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze
Heinrich Ebner,
Associazione Atesina per lo Studio delle Malattie Chirurgiche dei Vasi e del Torace, Bolzano
Juliane A. Ebner,
U.O.C. Chirurgia Vascolare e Toracica, Ospedale Centrale, Bolzano
Guglielmo Emanuelli,
U.F. Chirurgia Vascolare, Istituti Clinici Zucchi, Monza
Francesco Ferrara,
Studio Flebologico Ferrara Acerra, Napoli
Giuseppe Genovese,
Centro Interuniversitario per la Ricerca e Formazione in Flebologia, Perugia
Elena Giacomelli,
Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Firenze
Benedetta Giannasio,
Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Firenze
Bruno Gossetti,
Cattedra di Chirurgia Vascolare Università degli Studi "Sapienza", Policlinico Umberto I, Roma
Mirko Guerra,
Centro Vascolare Toscano, Casa di cura di San Rossore, Pisa
Gaetano Lanza,
U.O.C. Chirurgia Vascolare, Ospedale Multimedica IRCCS, Castellanza (Varese)
Nicola Mangialardi
U.O.C. Chirurgia Vascolare, Presidio Ospedaliero S. Filippo Neri, Roma

PROOF MINERVA MEDICA

Vincenzo Mattaliano,
Responsabile Chirurgia Flebologica, Casa di Cura Barbantini, Lucca
Antonello Musiani,
S.S. Prevenzione e Cura Lesioni Vascolari ASL NO, Novara
Olindo Pieroni,
Studio medico flebologico Dott. Olindo Pieroni, Potenza
Riccardo Piccioli,
Ambulatorio Flebologico Medilaser, Crema
Massimo Pisacreta,
U.C. Cardiochirurgia e Chirurgia Vascolare, Dipartimento Cardio-Nefro-Vascolare, Ospedale Luigi Sacco, Milano
Carlo Pratesi,
Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze
Sonia Ronchey,
U.O.C. Chirurgia Vascolare, A.C.O. San Filippo Neri, Roma
Gennaro Quarto,
Dipartimento Universitario di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II, Napoli
Antonio Sellitti,
Servizio di Angiologia e Flebologia Chirurgica, ASL Salerno, Nocera/Pagani
Giovanni M. Spinelli,
Studio Flebologico Spinelli, Perugia
Francesco Stillo,
Centro Malformazioni Vascolari Casa di Cura Guarnieri, Roma; Villa Verde, Reggio Emilia
Enzo Strati
Medical Center di Bianco, Reggio Calabria
Antonio Tori,
Centro Medico Altem, Busto Arsizio
Marco Viani,
S.S. Dipartimentale di Chirurgia Generale ad indirizzo Vascolare, A.S.S.T. Fatebenefratelli Sacco, Milano
Pierluigi Zolesio,
Servizio di Riabilitazione, Ospedale Businco, Cagliari

PROOF
MINERVA MEDICA

Prefazione

Queste Linee Guida vengono presentate insieme dalla Società Italiana di Flebologia (SIF) e dalla Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), che hanno sentito il bisogno di riunire in Linee Guida comuni la pratica attuale della flebologia in Italia, rapportata alle evidenze scientifiche Italiane ed Internazionali. Sono il frutto di una stretta e intensa collaborazione tra le due Societa che si tramanda e si rinnova ormai da tempo in varie occasioni ed eventi congiunti culturali, educativi e formativi.

In queste Linee Guida si trovano fusi gli orientamenti prevalentemente medici della SIF con quelli prettamente chirurgici della SICVE in un *unicum*, essendo state condivise fin dall'origine da entrambe le Società tramite propri rappresentanti ed esperti. Sono stati d'altronde rispettati i corretti criteri e percorsi metodologici che sono, come di norma alla base della costruzione delle Linee Guida e che, partendo dalla revisione più ampia e critica possibile della letteratura, quindi medicina basata sull'evidenza, includono poi anche le considerazioni basate sull'esperienza e sul consenso intersocietario, comprese quelle inerenti la praticità e l'applicabilità nel mondo reale. Esse rispecchiano quindi le impostazioni e raccomandazioni attualmente vigenti e come tali saranno da riaggiornare negli anni a seguire.
I suggerimenti e soprattutto le Raccomandazioni di queste Linee Guida possiedono il valore aggiunto della multi-professionalità intersocietaria, per cui esse acquistano più rilevanza scientifica e maggior credito e interesse per la *best practice*, come da tempo indicato e auspicato dai critici e revisori in letteratura e anche di recente dalle Istituzioni socio-sanitarie nel nostro Paese.
Nello stesso tempo queste Linee guida non sono concepite, comunque, per limitare la libertà decisionale del medico circa il metodo più appropriato di trattamento per un certo contesto di cura, né la conformità con le raccomandazioni garantisce sempre il successo diagnostico e terapeutico.

L'auspicio è che esse possano concorrere a rinsaldare il rapporto non solo tra le due Società, che si declinerà in ulteriori pubblicazioni di opportuni altri argomenti e necessari e indispensabili aggiornamenti, ma anche tra gli esperti, gli autori, gli attori del variegato mondo professionale medico e chirurgico, gli amministratori sanitari e, in ultimo ma non certo per importanza, i pazienti.
Un ringraziamento particolare infine è rivolto ai Direttivi e Comitati per le Linee Guida, e agli autori e revisori di entrambe le Società.

Heinrich Ebner
Presidente SIF

Nicola Mangialardi
Presidente SICVE

EDIZIONE MINERVA MEDICA

Abstract

Phlebology is not a specialty for its own in Italy. Phlebological patients are treated by vascular and general surgeons, dermatologists, phlebologists, angiologists, internists and even general practitioners. Even tough guidelines present a series of recommendations based on evidence-based medicine, guidelines may also be a tool to unify the diagnostic and therapeutic approach in a vast medical field like phlebology. Since vascular surgeons and phlebologists are particularly involved in phlebology-related pathologies the scientific societies of the Italian Society of Phlebology (SIF) and the Italian Society for Vascular and Endovascular Surgery (SICVE) decided to cooperate for the preparation of phlebo-lymphological guidelines. These guidelines comprehend also an important chapter dealing with the lymphology of the lower extremities; phlebological active physicians are often faced with lymphatic pathologies and a good differential diagnosis can be sometimes very helpful. Sclerotherapy and Surgery as the major therapeutical alternatives are extensively analyzed, but also the compression therapy, the medical and physical therapy are presented under the critical view of evidence based analyses. Separate chapters deal with the treatment alternatives for superficial and deep venous thromboses and the recommendations for the treatment of venous ulcers.

The current scientific evidences were confronted with the experiences of Italian specialists and the particular practice and reality in Italy. They represent therefore the actual valid positions and recommendations in Italy which shall be updated regularly.

Key words: Varicose veins - Venous insufficiency - Lymphatic system - Guidelines as topic.

PROOF MINERVA MEDICA

PROOF
MINERVA MEDICA

MINERVA CARDIOANGIOLOGICA

Vol. 64 Agosto 2016 Suppl. 2 to No. 4

PROOF MINERVA MEDICA

CONTENTS

LINEE GUIDA FLEBO-LINFOLOGICHE SIF-SICVE 2016

1
1. La diagnostica nella malattia varicosa cronica

3
2. La terapia compressiva nel trattamento della malattia venosa cronica

12
3. Terapia medica della malattia venosa cronica

19
4. Terapia fisica della malattia venosa cronica

21
5. La scleroterapia per il trattamento dei disturbi venosi cronici

32
6. Terapia chirurgica della malattia venosa cronica

46
7. Linee guida sul linfedema periferico

61
8. Trombosi venosa superficiale

65
9. Trombosi venosa profonda

69
10. Ulcera venosa degli arti inferiori

PROOF
MINERVA MEDICA

© 2015 EDIZIONI MINERVA MEDICA
Online version at http://www.minervamedica.it
Minerva Cardioangiologica 2016 Agosto;64(Suppl. 2 al N. 4):1-79

1. La diagnostica nella malattia varicosa cronica

La malattia varicosa viene diagnosticata con anamnesi, rilevamento della sintomatologia a riposo e dopo sforzo, dall'esame clinico e con esami strumentali. L'estensione della diagnostica strumentale dipende dalla sintomatologia, dal reperto clinico e dalla programmazione terapeutica oltre che dal desiderio terapeutico specifico del paziente.

L'anamnesi comprende la ricerca di eventuale familiarità della malattia venosa, di precedenti patologici di malattia venosa oltre che di un'interrogazione profonda e mirata a svelare disturbi tipici ed atipici per una malattia venosa. Importanti indicazioni può dare la presenza di sintomi a riposo o sotto sforzo. L'esame clinico deve essere completo di ispezione, palpazione ed auscultazione a paziente eretto ed in posizione supina in ambiente temperato e illuminato sufficientemente. All'esame clinico si valuterà la postura, la deambulazione e la mobilità delle articolazioni, specie degli arti inferiori. L'esame clinico comprende anche test di provocazione o funzionali come il test di Trendelenburg, di Perthes, di Hohmann e di tutti i test per la rilevazione clinica di una trombosi venosa.

Discostamenti dalla normalità e i dati rilevati debbono essere documentati in apposita scheda. È raccomandata la classificazione dell'obiettività registrata con la classificazione CEAP [1] e della severità con lo score VCSS (*Venous Clinical Severity Score*) [2].

Gli esami strumentali più frequentemente utilizzati sono l'esame Doppler unidirezionale, bidirezionale ed eco-color-Doppler, la pletismografia (ad aria o *strain gauge*) e la reografia a luce riflessa. Indagini cruente sono la misurazione della pressione venosa a riposo e durante lo sforzo, la flebografia (in genere ascendente, secondo Hach) [3, 4], la venografia con TAC o RM [5]. In alcune patologie sono anche indicati esami di laboratorio, come nella trombosi venosa profonda, nelle tromboflebiti recidivanti, in casi di note coagulopatie congenite, e in genere per la preparazione a un intervento.

Raccomandazione 1.1. Si raccomanda per l'esame clinico di eseguire un'anamnesi accurata e di basarsi sull'ispezione, sulla palpazione e sull'auscultazione oltre che l'esame della postura e la mobilità delle articolazioni. (Grado 1A)

Raccomandazione 1.2. Si raccomanda di eseguire un esame Duplex in complemento all'anamnesi e all'esame clinico. (Grado 1A)

Raccomandazione 1.3. Si raccomanda di verificare all'esame Duplex la compressibilità, la visualizzazione dei vasi e del flusso venoso con la misurazione del reflusso e la verifica della modulazione del flusso durante i movimenti respiratori. (Grado 1A)

Raccomandazione 1.4. Per la valutazione del reflusso, si raccomanda di eseguire l'esame in stazione eretta e la manovra di Valsalva per valutare la vena femorale comune e la crosse safeno-femorale e la compressione /rilascio al polpaccio distalmente al punto da esaminare. (Grado 1A)

EDITORIALE MINERVA MEDICA

Raccomandazione 1.5. Sono da considerarsi anomali reflussi oltre un secondo nelle vene femorali e popliteali e di 0,5 secondi per il reflusso nella vena grande safena, le vene tibiali, le perfornati e per le vene profonde (Grado 1B)

Raccomandazione 1.6. Sono da considerarsi vene perforanti insufficienti le vene perforanti con un reflusso come sopra e con un diametro ≥3,5 mm con una posizione vicino ad ulcere guarite o floride. (Grado 1B)

Raccomandazione 1.7. Si raccomanda di impiegare la pletismografia e la reografia riflessa selettivamente per la valutazione non invasiva del sistema venoso in pazienti con varici semplici (CEAP 2). (Grado 2C)

Raccomandazione 1.8. Si raccomanda di usare la pletismografia in casi avanzati (CEAP 3-6) se l'esame Duplex non da prove sicure sulla patofisiologia causale. (Grado 1B)

Raccomandazione 1.9. Si raccomanda di eseguire studi addizionali con l'angio-TAC venosa, con la RM, con flebografia ascendente e discendente in casi selezionati di malattia venosa cronica avanzata e in caso di sindrome post-trombotica, ostruzioni iliache di ogni genere, nella sindrome congestiva pelvica, nella sindrome dello schiaccianoci, nelle malformazioni vascolari, nei traumi venosi, nei tumori e per interventi aperti od endovascolari. (Grado 1B)

Raccomandazione 1.10. Si raccomanda di applicare la classificazione semplice CEAP per la classificazione clinica e la classificazione CEAP completa per ricerche cliniche. (Grado 1A)

Raccomandazione 1.11. Si raccomandano esami bio-umorali in caso di ulcere di lunga durata, di trombosi venosa profonda e nella preparazione del paziente all'intervento. (Grado 1B)

Bibliografia

1. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, *et al.*; American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J Vasc Surg 2004;40:1248-52.
2. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA, Gillespie D, *et al.*; American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. 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.
3. Hach W. Spezielle Diagnostik der primären Varikose (Untersuchungen des extrafaszialen Venensystems unter normalen und pathologischen Bedingungen mit der aszendierenden Preßphlebographie). Gräfelfing: Demeter; 1979.
4. Hach W. Preoperative diagnosis in the surgery of varices. Significance of ascending phlebography. Fortschr Med 1974;92:790-1.
5. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, *et al.*; Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. 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(5 Suppl):2S-48S.

Letture consigliate

— Gallenkemper G, Bulling BJ, Gerlach H, Jünger M, Kahle B, Klüken N, *et al.* Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des chronischen venösen Insuffizienz (CVI). Phlebol 1998;27:32-5.
— Deutsche Gesellschaft für Phlebologie. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Venenerkrankungen. Stuttgart: Schattauer; 1999.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

2. La terapia compressiva nel trattamento della malattia venosa cronica

La terapia compressiva rappresenta uno dei capisaldi del trattamento delle flebo-linfopatie e la sua azione terapeutica si esplica nell'esercitare sulla superficie cutanea di un arto, attraverso l'apposizione di particolari materiali di varia natura e varia elasticità, una pressione esterna destinata a controbilanciare pressioni intravenose patologiche al fine di prevenire o curare le malattie del sistema veno-linfatico.

Essa, infatti, risulta il metodo più semplice ed efficace per potenziare la funzione delle pompe muscolari e proteggere il microcircolo dalle conseguenze dell'ipertensione venosa e trova, appunto, impiego nella prevenzione e nella terapia dei sintomi e delle complicanze della malattia venosa cronica (MVC) (edemi venosi, linfatici e misti; in tutti gradi di linfedema, trombosi venosa profonda [TVP] e sua profilassi, sindrome post-trombotica [SPT] e varico-flebiti; gravidanza, ulcere flebostatiche con insufficienza venosa cronica [IVC] superficiale e profonda nonché in quelle associate a edema degli arti inferiori da deficit delle pompe vasculo-muscolari; post linfo-pressoterapia, post traumi e/o gessi, post scleroterapia) [1], nelle strategie conservative e come supporto nelle terapie interventistiche o chirurgiche [2-4], non solo venose (*stripping*, safenectomia laser, scleroterapia, ecc.).

L'evoluzione dei materiali utilizzati, l'aumentata conoscenza, esperienza e preparazione professionale degli operatori sia dal punto di vista diagnostico che interpretativo, nonché l'affinamento delle tecniche di confezionamento del bendaggio compressivo permettono, oggi, di poter aggiornare, almeno in parte, lo *schema classico* del capitolo "controindicazioni" al punto da poter intervenire anche in situazioni, che fino a qualche tempo fa, avrebbero sconsigliato questo tipo di terapia.

La terapia compressiva, qualunque tipo di materiale si utilizzi, si può applicare anche nel caso di ulcere miste o ischemiche con arteriopatia non critica (indice di perfusione arteriosa di Winsor [IW] >0,6), nelle ulcere diabetiche, nelle ulcere vasculitiche e negli edemi degli arti inferiori da grave insufficienza cardiaca congestizia, ma facendo molta attenzione al confezionamento del bendaggio stesso e monitorando con frequenza l'evoluzione della situazione.

Tra le controindicazioni assolute permangono:

— le arteriopatie critiche degli arti inferiori con IW uguale o inferiore a 0,5;

— l'insufficienza cardiaca congestizia scompensata in paziente non attentamente monitorato.

Tra le controindicazioni relative rientrano:

— le arteriopatie ostruttive degli arti inferiori con IW compreso tra 0,6 e 0,8 (applicazione di bendaggio a bassa pressione); al di sopra di 0,8 non risulterebbero controindicazioni;

— l'aritmia cardiaca e/o le stenosi dei vasi cardiaci nei casi in cui sfocino in una insufficienza cardiaca congestizia.

— la fibromialgia reumatica e la poliartrite (se c'è dolore; il bendaggio, però, in genere non aumenterebbe il dolore, anzi, lo ridurrebbe e ridurrebbe anche eventuali edemi agli arti inferiori dato che coloro che hanno queste patologie spesso camminano male);

— la sclerodermia;

— l'atrofia di Sudek.

Le linforree e le distrofie cutanee non dovrebbero avere controindicazioni specifiche di sorta; molto importanti sono il monitoraggio e la cura della pelle.

Nelle dermatiti e dermatosi essudative, comprese erisipela ed ulcere con vaste macerazioni da essudazione importante, il bendaggio è attuabile e, anzi, può ridurre l'essudazione. Importante è l'accorgimento di cambiare più frequentemente il bendaggio.

MINERVA MEDICA

Nel caso di arti particolarmente dismorfici, il confezionamento del bendaggio è più difficile tecnicamente e maggiore deve essere l'attenzione, da parte dell'operatore, sulle pressioni applicate, ma non si può parlare di controindicazione vera e propria.

Nelle compressione estrinseche, come nel caso di cisti di Baker, la compressione deve essere fatta insieme alla terapia antiflogistica o infiltrativa per evitare una TVP, ma in realtà non c'è una vera compressione estrinseca, tranne nei casi di cisti di dimensioni veramente ragguardevoli che sono suscettibili di rimozione chirurgica.

L'applicazione delle pressioni precedentemente accennate determina delle modificazioni dell'emodinamica circolatoria venosa che si possono riassumere in:

— incremento della velocità di flusso con riduzione del reflusso venoso e del volume ematico locale di circa il 45% in clinostatismo e del 62% in ortostatismo [5, 6];

— riduzione del diametro delle vene superficiali e profonde, con ripristino della continenza valvolare fino al 30-40% [7-9].

— riduzione della pressione venosa di deambulazione [10, 11];

— microcircolo: ridotta filtrazione capillare e miglior drenaggio del liquido interstiziale sia venoso che linfatico, minor adesività leucocitaria [12-14];

— aumenta l'aderenza del trombo alla parete e riduce l'incidenza di embolie (potenziamento della fibrinolisi di parete?) [15, 16].

Quando genericamente si parla di elastocompressione e si fa riferimento al concetto e allo schema classici, è necessario fare innanzitutto una distinzione tra contenzione e compressione, in quanto troppo spesso questi termini vengono erroneamente usati come sinonimi.

Per contenzione si intende l'azione di un sistema di compressione anelastico o con scarsa elasticità che ha come effetto prevalente l'opposizione in maniera passiva alla dilatazione sistolica muscolare, sviluppando, così, un'elevata pressione di lavoro solo durante la contrazione muscolare (effetto di rinforzo sulle pompe venose). La gamba è contenuta a riposo ma non compressa: bendaggio anelastico.

La compressione è la forza esercitata su di un arto da un tutore elastico in maniera attiva sia a riposo che durante la contrazione muscolare grazie alle caratteristiche più o meno elastiche del sistema utilizzato, con conseguente sviluppo di alte pressioni di riposo. La gamba è compressa anche a riposo: benda e calza elastica.

La maggior parte delle bende e delle calze elastiche usate nelle applicazioni cliniche esercita un'azione combinata contenitiva-compressiva in percentuale diversa a seconda della rigidità (*stiffness*) [17] derivante dai materiali che le compongono.

Le caratteristiche più importanti delle bende e dei tutori elastici sono rappresentate dall'elasticità, dalla rigidità e dalla estensibilità o allungamento.

Il concetto di contenzione e di compressione, tuttavia, è stato ampiamente chiarito attraverso l'introduzione del concetto di *stiffness*: compressione e contenzione mettono in contrasto una compressione che sarebbe elastica e una contenzione che sarebbe anelastica. La terapia è la stessa, ma cambia solo per i materiali utilizzati per cui quello dello *stiffness* è un chiarimento e una semplificazione di tali concetti che potevano, effettivamente, generare confusione facendo intendere, in pratica, l'esistenza di due terapie compressive diverse mentre, in realtà, si tratta della stessa terapia ma attuata con materiali diversi che forniscono una pressione con caratteristiche diverse.

Studi degli ultimi 10 anni hanno, infatti, messo in evidenza l'importanza, appunto, della *stiffness* e della misurazione delle cosiddette pressioni di interfaccia (tra una superficie e l'altra dei materiali applicati) per farci comprendere in che modo la pressione venga "somministrata", e facendoci definire con precisione la quantità (decisa dall'operatore), la qualità (continua o intermittente a seconda dei materiali) e la durata nel tempo (materiali e tecnica di applicazione).

Legge di Laplace

La compressione esercitata sulla superficie cutanea da un bendaggio o da una calza elasti-

ca risponde sostanzialmente alla Legge di Laplace [3], secondo cui P=T/r, dove *T* è la tensione del tessuto e *r* il raggio di curvatura.

La pressione esercitata da un bendaggio dipende dalla tensione a cui viene applicato, dal numero di strati e dal raggio di curvatura. Alla luce di questi parametri, la Legge di Laplace può essere così modificata:

$$P = T \cdot n \cdot s / R \cdot a$$

dove *n* è il numero di strati, *s* è lo spessore del materiale usato (inteso più che altro come più strati sovrapposti o della stessa benda o di materiali diversi, con conseguente aumento della rigidità del sistema oltre ad aumento della pressione), e *a* è l'altezza della benda.

L'applicazione del bendaggio dovrà essere effettuata mantenendo costante la tensione della benda e sovrapponendo con regolarità le spire l'una sull'altra in modo da dare uniformità alla pressione, poiché a ogni sovrapposizione la pressione, seguendo appunto la Legge di Laplace, aumenta in modo proporzionale.

Materiali

Il confezionamento di un bendaggio compressivo è da considerarsi un'arte, richiede un lungo apprendistato nonché una perfetta conoscenza delle indicazioni e dei materiali da utilizzare e, soprattutto, non può essere improvvisato poiché un bendaggio mal fatto o, comunque, non adeguato, potrebbe provocare al paziente spiacevoli conseguenze, talvolta anche gravi.

Proprio per questo motivo, nell'ambito di queste linee guida si parlerà di "somministrare" invece che di "applicare" una pressione — per dare proprio il significato di "dosare attentamente", e ribadire il concetto che confezionare un bendaggio corretto richiede anche l'accortezza e la sapienza di "modulare" attentamente la compressione, valutare le sovrapposizioni dei materiali ed i materiali stessi, oltre che, ovviamente, avere ben chiare le indicazioni e, soprattutto, le controindicazioni.

La terapia compressiva "somministra" quindi pressione ed esercita la sua azione sia a riposo che durante la deambulazione. L'entità della pressione da esercitare viene decisa e applicata dall'operatore ed è la stessa qualunque sia il tipo di materiale che compone il bendaggio. Durante il movimento tale pressione viene così somministrata in modo diverso a seconda dei materiali utilizzati, che possono essere di tipo elastico e anelastico.

I materiali elastici hanno la caratteristica di poter subire un allungamento in relazione alla loro struttura, composizione e alle forze applicate su di essi fino ad un massimo rappresentato dall'esaurimento della loro estensibilità. Tendono a riacquistare la lunghezza originaria una volta estesi, con "effetto strizzamento", mentre durante la contrazione muscolare cedono facilmente all'espansione del muscolo: ne deriva una differenza tra la pressione a riposo e quella ortostatica di alcuni mmHg (Indice Statico di *Stiffness* [SSI] inferiore a 10) [17], per cui viene esercitata una pressione sub-continua con ridotte variazioni di pressione fra la fase di contrazione e la fase di rilasciamento muscolare; in pratica si realizzano moderate pressioni di "lavoro" e un po' più elevate pressioni a riposo.

In tal modo, essi riescono a mantenere sul sistema venoso superficiale e profondo una pressione continua, relativamente indipendente dall'attività muscolare, allo stesso modo dei tutori elastici che sono costruiti con fibre a estensibilità lunga.

In commercio non esistono bende elastiche al di sotto del 70% di estensibilità, mentre esistono fra il 70% e il 100% di estensibilità (bende elastiche con fibre elastiche); le bende anelastiche (senza fibre elastiche) sono estensibili solo per la loro caratteristica trama. Questo in passato ha creato confusione poiché avevamo bende con uguale estensibilità ma con caratteristiche diverse e quindi con "somministrazione della pressione" completamente diversa. Oltre il 100% di estensibilità, non esistono bende anelastiche ma solo bende con fibre elastiche (Elastan, caucciù).

La compressione elastica (calza o benda) avviene sia a riposo che durante la deambulazione e la differenza compressiva tra i due stati è inferiore a quella che sviluppano presidi compressivi anelastici quali appunto i bendaggi a corto o cortissimo allungamento.

PROOF MINERVA MEDICA

Un sistema elastico perde molto meno la pressione nel tempo rispetto a quello anelastico e mantiene una pressione sub-continua con poche variazioni durante la contrazione; non raggiungerà mai una pressione di occlusione venosa (70 mm in piedi alla gamba e 50 mm in posizione seduta perché deve contrastare la pressione idrostatica data dalla gravità), ma per il cosiddetto effetto strizzamento dato dalle fibre elastiche (probabilmente stimolando delle terminazioni diverse) risulterà insopportabile a letto.

I materiali rigidi, anelastici, hanno la caratteristica di non distendersi durante la contrazione muscolare e non ne seguono il rilasciamento.

In ortostatismo e durante la deambulazione essi determinano alte pressioni di "lavoro", perché contrastano l'aumento della circonferenza della gamba dovuto alla contrazione dei muscoli del polpaccio, mentre la pressione a riposo è minima.

La loro azione viene esplicata, in particolare, mediante l'opposizione che esercitano alla contrazione muscolare sia in ortostatismo che durante l'attivazione muscolare. La pressione esercitata in ortostatismo e durante la contrazione muscolare in movimento sarà, pertanto, direttamente proporzionale alla rigidità del sistema. Avremo, quindi, una pressione intermittente, relativamente bassa e sopportabile a riposo, e alta o molto alta in ortostatismo e durante l'attivazione muscolare.

La pressione differenziale tra posizione supina e ortostatica o di lavoro sarà, pertanto, sempre elevata (SSI>10).

I bendaggi realizzati con questi materiali rigidi o poco estensibili, proprio per la minima pressione a riposo, o meglio, per la pressione intermittente esercitata, con differenziale alto fra sistole e diastole muscolare, possono essere applicati e mantenuti in sede costantemente durante le 24 ore e anche per diversi giorni.

Un sistema anelastico, però, tende a perdere rapidamente nel tempo e con il movimento la sua pressione a riposo, ma mantiene abbastanza a lungo (dipende dalla tecnica) una pressione di picco efficace (emodinamica) durante la contrazione muscolare.

Proprio per questo motivo, i bendaggi anelastici devono essere applicati ad una pressione che è sempre maggiore di quella a cui devono essere applicati i bendaggi elastici; è l'operatore a decidere quale pressione applicare e può essere raggiunta con qualsiasi tipo di materiale.

Per cercare di essere ancor più chiari, se, ad esempio, applicassimo un sistema elastico ed uno anelastico alla stessa pressione, il sistema elastico a bassa *stiffness* sarà in grado di fornire, durante la contrazione muscolare, una pressione di lavoro appena superiore a quella di applicazione. Il sistema anelastico ad alta *stiffness*, invece, fornirà, durante la contrazione muscolare, una pressione di lavoro decisamente superiore a quella di applicazione.

La pressione di applicazione di un bendaggio anelastico è, riepilogando, sempre una pressione elevata ed essa, pur tendendo inevitabilmente a ridursi a causa dell'aggiustamento dei materiali ed, eventualmente, della riduzione del diametro del segmento interessato (grazie soprattutto al miglioramento del drenaggio linfatico), manterrà comunque nel tempo un picco di pressione, alla contrazione muscolare, sempre superiore a quella di un bendaggio elastico.

Recentemente è stata proposta una nuova classificazione PLACE [18], grazie alla quale qualsiasi tipo di bendaggio potrà essere classificato in base a specifici parametri prendendo in considerazione le quattro principali caratteristiche dei bendaggi compressivi: pressione (*pressure*, P), strati (*layers*, L), componenti (*components*, C), proprietà elastica (*elasticity*, E).

Secondo questa classificazione, i bendaggi vengono così suddivisi:

— in base alla pressione esercitata a riposo, in posizione supina, misurata al punto caviglia al momento dell'applicazione: bendaggi a pressione leggera (<20 mmHg), moderata (20-40 mmHg), forte (40-60 mmHg) molto forte (>60 mmHg)

— in base agli strati: multistrato o monostrato (l'unico sistema di compressione monostrato è la calza elastica); tutti i bendaggi sono multistrato perché, anche quando formati da una sola benda sovrapposta del 50%, saranno costituiti comunque da 2 strati;

— in base ai componenti: monocompo-

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

Tabella I. — *Valori pressori alla caviglia per classe di compressione secondo le varie normative nazionali.*

Classe	Unione Europea	UK	Francia	Svizzera francese	Germania
I	15.21	14-17	10-15	18-21	18,37-21
II	23-32	18-24	15-20	26,25-33,75	25,12-32,25
III	34-46	25-35	20-36	36,75-48,75	36,37-46,5
IV	>49	>35	>36	>54	>58,87

Tabella II. — *Classificazione secondo la normativa Europea sperimentale UNI ENV 12718.*

Class	mmHg
A	10-14
I	15-21 (L 15-17 (± 3); H 18-21 (± 3))
II	23-32
III	34-46
IV	>49

nente quando formati da un solo componente (bendaggio formato da 2 bende uguali); multicomponente quando formati da più componenti (cotone, mousse, benda crespata, benda anelastica strutturata);

— in base all'elasticità: anelastico se costituiti da materiale non elastico, non estensibile o poco estensibile; elastico se costituiti da materiale elastico. Questa terminologia deve essere utilizzata solo per i bendaggi confezionati con un solo componente di cui conosciamo le proprietà elastiche desunte dalla scheda tecnica.

Se si utilizzano invece più componenti (kit di bendaggio o sistemi auto-costruiti), le proprietà elastiche complessive del bendaggio vengono valutate mediante la determinazione dell'SSI (calcolato come pressione standing – pressione di applicazione). Alta *stiffness* se lo SSI è maggiore di 10, che identifica un sistema anelastico, e bassa *stiffness* se minore di 10, che definisce un sistema anelastico [17].

Calze elastiche

Le calze elastiche sono tutori compressivi elastici ad allungamento lungo e bi-estensibili, con misure predefinite e gradiente di compressione decrescente in direzione disto-prossimale. La compressione definita e graduata si riduce, infatti, dal basso verso l'alto, dovendo essere il 100% alla caviglia, il 70% al polpaccio e il 40% alla coscia.

Esse si possono dividere in calze di supporto o preventive e calze elastiche terapeutiche (CET), dette anche calze elastiche degressive.

L'elasticità bidirezionale, orizzontale-verticale, consente alla calza di adattarsi alla morfologia dell'arto, al movimento articolare con l'allungamento ed ad essere indossata superando l'angolazione del tratto piede-caviglia.

La compressione delle calze di supporto è dichiarata in mmHg o in denari (il den è una unità di misura di pesantezza del filato e non di compressione, e corrisponde al peso in grammi di 9 km di filo) e non è certificata dal fabbricante secondo gli standard più noti e usati (tedesco e francese), mentre la taglia viene stabilita in genere mediante misure proxy delle circonferenze dell'arto quali peso/altezza o numero della scarpa con spesso conseguente difficoltà nella scelta della taglia appropriata.

Le calze presenti sul mercato e prescrivibili in relazione alla patologia riscontrata e all'inquadramento clinico del paziente sono:

— gambaletto a punta aperta o chiusa;
— calza a mezza coscia;
— calza con coscia;
— monocollant destro o sinistro;
— collant.

L'uso delle calze di supporto nel trattamento della malattia venosa cronica resta, comunque, un argomento controverso.

La compressione delle CET, invece, è dichiarata in classi di compressione secondo la normativa vigente in Germania (RAL GZ 387) o Francia (NFG 30-102B) (Tabella I), oppure secondo la Normativa Europea Sperimentale UNI ENV 12718 (Tabella II), mentre la taglia viene stabilita con precisione mediante la mi-

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

sura delle circonferenze dell'arto nei punti di repere utilizzati dai costruttori per la determinazione delle taglie [19].

Le precauzioni e controindicazioni all'uso della calza elastica sono:

— arteriopatie gravi degli arti inferiori (IW≤0,5); è consigliabile calcolare l'indice anche dopo test da sforzo;

— compressioni estrinseche sui vasi venosi: fare attenzione, ma solo se di dimensioni notevoli, a cisti di Baker del cavo popliteo, linfadenopatie ecc.;

— fibromialgia reumatica: nel caso in cui ci sia intolleranza spiccata a qualsiasi pressione sulla superficie cutanea;

— infezioni cutanee importanti;

— edemi cardiaci da insufficienza cardiaca: qualora lo scompenso cardiaco fosse importante, non adeguatamente monitorizzato e trattato e associato a edemi declivi. Il bendaggio, infatti, aumenta il ritorno venoso verso il cuore con conseguente peggioramento del quadro di scompenso;

— difficoltà a indossare la calza;

— caviglie troppo sottili (<18 cm di circonferenza).

La terapia compressiva con calze elastiche o bende

Nei paragrafi seguenti, le classi di compressione delle calze fanno riferimento alla normativa tedesca RAL GZ 387 (Tabella I) che rappresenta, allo stato attuale, la normativa più adottata in Europa dalle maggiori ditte produttrici di calze elastiche.

Terapia compressiva nel trattamento della MVC

Il trattamento conservativo dei vari stadi della MVC secondo la classificazione clinica della CEAP [20-22] implica l'uso di un *counseling* comportamentale, di un trattamento farmacologico e, soprattutto, compressivo.

Negli stadi C_0-C_1, in particolare se sintomatici, la raccomandazione è per una calza di supporto (almeno 18 mmHg alla caviglia) o di una calza elastica terapeutica (CET) di I Classe (18-21 mmHg alla caviglia, compressione degressiva).

Nello stadio C_2 asintomatico o sintomatico, si utilizza una calza a compressione graduata di I o II Classe con la finalità di controllare la sintomatologia (agendo sulla stasi venosa e sull'ipertensione endovenosa delle varici) e prevenire le complicanze acute (varico-tromboflebiti), mentre non ci sarebbero evidenze consistenti che la compressione indicata possa prevenire le complicanze croniche dovute alla progressione (alterazioni infiammatorie della cute, ulcere).

Nello stadio C_3-C_4 si utilizza una terapia compressiva con calza in genere di II Classe, talvolta di III Classe in casi selezionati in cui il controllo dell'edema o della sintomatologia (specialmente in presenza di piodermite cronica o lipodermatosclerosi [23]) non è ottimale con la II Classe.

In questi due stadi, la terapia compressiva ha come obiettivo clinico quello di trattare la stasi venosa, la flogosi della cute e del sottocutaneo (ipodermo-dermite acuta o sub-acuta), e di prevenire il più possibile la progressione e le complicanze trombotiche e ulcerose.

L'uso di bendaggi multistrato anelastici multicomponente a media e forte pressione e ad alta *stiffness* sono indicati nelle fasi acute dove è presente l'edema e l'ipodermite. Una volta risolti l'edema e la flogosi, si potrà utilizzare una calza terapeutica di II o III Classe, a seconda delle circostanze, come terapia di mantenimento.

Nello stadio C_5 le indicazioni alla terapia compressiva sono le stesse dello stadio C_3-C_4 con una attenzione particolare alle zone cicatriziali, sedi di pregresse ulcere, in particolare ai segni e sintomi premonitori di peggioramento del trofismo locale che può consigliare l'uso anche per brevi periodi di bendaggi anelastici multistrato a media-forte pressione ad alta *stiffness* per poi ripassare al mantenimento con CET di II o III Classe. L'uso di CET di II o III Classe sembra ridurre l'incidenza di nuovi episodi ulcerosi anche se le evidenze sono di basso grado [24-26].

Nello stadio C_6 ad eziologia solo flebolinfatica, è indicato l'uso di bendaggi multi-

MINERVA MEDICA

TABELLA III. — *Indicazioni di trattamento per le differenti classi CEAP (modificata da Benigni* et al.[33]).

Classe CEAP	Trattamento
Flebopatia ipotonica, deficit di pompa muscolare (C_{0s})	Calza di sostegno (10-14 mmHg o 15-18 mmHg)
Teleangectasie (CEAP 1)	Calza di sostegno / CET I Classe
Varici (CEAP 2)	CET I-II Classe
Edema flebo-linfatico (CEAP 3)	Bendaggio multistrato anelastico ad alta pressione e alta *stiffness* / CET II-III Classe
Ipodermiti, discromie ocra, atrofia bianca (CEAP 4)	CET II-II Classe (nell'ipodermite cronica); nelle ipodermiti acute bendaggio multistrato anelastico ad alta pressione e alta *stiffness*
Ulcere flebo-linfatiche guarite (CEAP 5)	CET II-III Classe
Ulcere flebolinfatiche (CEAP 6)	Bendaggio multistrato anelastico ad alta pressione e ad alta *stiffness*
Ulcere miste (0,5<IW<0,8)	Bendaggio multistrato anelastico a bassa pressione e ad alta *stiffness*, con accurata protezione delle salienze ossee e strutture tendinee; deambulazione
Ulcere difficili (connettivopatie, vasculiti)	Bendaggio multistrato anelastico a medio-alta pressione e ad alta *stiffness*, accurata protezione della pelle
Interventi di chirurgia venosa	Talvolta bendaggio multistrato anelastico a medio-alta pressione e alta *stiffness*, sempre CET II Classe
Scleroterapia	Nei casi più impegnativi bendaggio, CET I-II Classe

CET: calza elastica terapeutica.

strato anelastici multicomponente a media o forte pressione ad alta *stiffness* per la gestione dell'edema, oltre alle appropriate medicazioni locali della lesione ulcerosa.

Sembra che, tra i vari bendaggi a disposizione, siano più efficaci nel determinare la guarigione dell'ulcera i bendaggi multistrato multicomponente rispetto ai monocomponente e quelli contenenti almeno una benda elastica rispetto a quelli senza [27]. Anche sistemi compressivi costituiti da calze elastiche singole o sovrapposte con compressione >40 mmHg sono efficaci nella guarigione delle ulcere venose [28, 29].

Nelle ulcere degli arti inferiori, è indispensabile la diagnosi eziologica ai fini di una corretta terapia compressiva.

Le ulcere con componente anche arteriosa (ulcere miste con IW<0,8) o in presenza di malattie del connettivo o vasculiti (ulcere difficili), il bendaggio multistrato anelastico a bassa pressione (non oltre i 40 mmHg di pressione) e ad alta *stiffness* può essere utilizzato sotto indicazione dello specialista, con particolare attenzione alla protezione delle asperità ossee e tendinee e monitorizzando la *compliance* del paziente mediante un contatto diretto, al bisogno, con l'operatore sanitario.

L'uso del bendaggio nel diabetico con neuropatia sensitiva deve essere praticato sotto indicazione dello specialista e con monitoraggio clinico nel tempo.

Nel caso di ulcere con poca essudazione e non particolarmente estese (<5 cm di diametro e insorte da non più di tre mesi), la gestione dell'edema può essere fatta con calza a compressione graduata di II Classe (in casi selezionati di III Classe) o mediante una combinazione di due calze sovrapposte (calza anti tromboembolica a permanenza h24 più una calza di II Classe durante le ore di veglia del paziente) [28].

In una recente meta-analisi, non sembrano esserci significative differenze nella guarigione delle ulcere trattate con bendaggio rispetto a quelle trattate con compressione con calza [30], mentre in un'altra meta-analisi sembrerebbe essere più efficace la compressione con calza elastica [31].

TERAPIA COMPRESSIVA NELLA TERAPIA INTERVENTISTICA DELLA MVC

Nel trattamento delle teleangectasie, delle vene reticolari e dei piccoli vasi con scleroterapia, non c'è unanimità di vedute sull'opportunità o meno di usare una compressione

EDITORIALE MINERVA MEDICA

immediata o permanente e neppure sui tempi di durata ed entità della compressione, mentre può essere consigliato indossare una calza di sostegno [5, 23].

Nel trattamento delle piccole varici con scleroterapia o mediante flebectomia, può essere indicata una compressione con calze a compressione graduata, in genere di I o di II Classe o con bendaggi per il loro effetto antiinfiammatorio e drenante della cute e sottocute, per l'azione preventiva antitrombotica e di riduzione del trombo sclero-indotto. La durata della compressione può essere di 4-5 giorni fino a tutto il periodo di trattamento.

Nel trattamento della MVC allo stadio C_2 mediante scleroterapia, chirurgia ablativa (crossectomia e *stripping*, trattamenti endovascolari), chirurgia emodinamica (CHIVA, ecc.) nel peri- e postoperatorio, si impiegano CET di II Classe oppure bendaggi multistrato anelastici multicomponente a media o forte pressione ad alta *stiffness*, talvolta con compressione eccentrica nelle zone dove si ritiene di dover favorire l'emostasi (canale safenico, perforanti).

In genere si utilizza, con basso grado di evidenza [32], la compressione con CET II Classe dalle 2 alle 4 settimane dopo l'intervento per poi passare a una compressione con calza elastica di supporto (18 mmHg).

Il bendaggio, invece, viene in genere rimosso dopo una settimana (o prima se si disloca), passando poi ad una calza di II Classe per 2-4 settimane. L'evidenza di tali raccomandazioni rimane, comunque, bassa (Tabella III).

Raccomandazione 2.1. Nella Classe CEAP 0: la compressione elastica di supporto (10-12 mmHg) è raccomandata per ridurre il rischio in soggetti con familiarità positiva per malattia varicosa (Grado B) [19].

Raccomandazione 2.2. Nella Classe CEAP 1: sostanzialmente rimane la stessa indicazione di Classe di compressione a scopo di minimizzare i sintomi (Grado C) [19, 34].

Raccomandazione 2.3. Nella Classe CEAP 2: la compressione raccomandata è superiore ai 18 mmHg (Grado B) [19].

Raccomandazione 2.4. Nella Classe CEAP 3: data la variabilità dei casi e dei quadri fisiopatologici, è difficile stabilire un grado di raccomandazione.

Raccomandazione 2.5. Nella Classe CEAP 4/5: per CEAP 4/a, Grado C; per CEAP 4/b, evidenza 1B per la riduzione dei fenomeni infiammatori (lipodermatosclerosi). Vi è un'evidenza in letteratura che attesta l'efficacia della compressione di grado elevato (calze di II-III Classe) nella riduzione delle recidive di ulcera venosa per CEAP 5 (evidenza 1B) [19].

Raccomandazione 2.6. Nella Classe CEAP 6: vi è consenso nell'uso del bendaggio multistrato anelastico a media-alta pressione e ad alta *stiffness* nel trattamento e guarigione delle ulcere venose. (evidenza 1A) [28, 35].

Bibliografia

1. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, De Franciscis S, Gasbarro V. Linee guida Collegio Italiano di Flebologia revisione 2013. Acta Phlebol 2013;14(Suppl 1 al 2):1-169.
2. Bisacci R, Genovese G, Bisacci C, Caprarola G, Pagliuca V, Panuccio G. Use of Elastic compression for venous surgery in Italy common practice: preliminary. Reports Int Angiol 2005;24(Suppl 1 al 3):139-40.
3. Genovese G, Bernardini E, Giorio L, Bisacci R. La terapia delle teleangectasie. In: Mancini S. Trattato di flebologia e linfologia. UTET; 2001. p. 731-8.
4. Rabe E, Pannier-Fischer F, Gerlach H, Breu FX, Guggenbichler S, Zabel M; German Society of Phlebology. Guidelines for sclerotherapy of varicose veins (ICD 10: I83.0, I83.1, I83.2, and I83.9). Dermatol Surg 2004;30:687-93; discussion 693.
5. Christopoulos DC, Nicolaides AN, Belcaro G, Kalodiki. Venous hypertensive microangiopathy in relation to clinical severity and effect of elastic compression. J Dermatol Surg Oncol 1991;17:809-13.
6. Partsch H, Menzinger G, Mostbeck A. Inelastic leg compression is more effective to reduce deep venous refluxes than elastic bandages. Dermatol Surg 1999;25:695-700.
7. Arcelus JI, Caprini JA, Traverso CI, Size G, Hasty JH. The Role of Elastic Compression Stockings in Prevention of Venous Dilatation Induced by a Reverse Trendelenburg Position. Phlebology 1993;8:111-5.
8. Partsch H. Understanding the pathpophysiological effects of compression. In: Moffatt CJ. Understanding compressione therapy. Paris: Editions Phlébologiques Françaises; 2000. p. 2-4.
9. Coleridge-Smith PD, Hasty JH, Scurr JH. Venous stasis and vein lumen changes during surgery. Br J Surg 1990;77:1055-9.
10. Belcaro G, Christopoulos D, Nicholaides AN. Hémodynamique veineuse des membres inférieur. Ann Chir Vasc 1991;5:305-30.
11. Stacey MC, Burnand KG, Layer GT, Pattison M. Calf pump function in patients with healed venous ulcers is not improved by surgery to the communicating veins or by elastic stockings. Br J Surg 1988;75:436-9.
12. Bollinger A. Fagrell B. Clinical Capillaroscopy. New York: Hofgrefe & Huber; 1991.

EDITORIALE MINERVA MEDICA

13. 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.
14. Dai G, Tsukurov O, Chen M, Gertler JP, Kamm RD. Endothelial nitric oxide production during in vitro simulation of external limb compression. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:H2066-75.
15. Partsch H. Therapy of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, leg compression and immediate ambulation. Vasa 2001;30:195-204.
16. Blättler W, Partsch H. Leg compression and ambulation is better than bed rest for the treatment of acute deep venous thrombosis. Int Angiol 2003;22:393-400.
17. Partsch H. The Static Stiffness Index (SSI)- a simple method to assess the elastic property of compression material in vivo. Dermatol Surg 2005;31:625-30.
18. Partsch H, Clark M., Mosti G, Steinlechner E, Schuren J, Abel M, *et al.* Classification of compression bandages: practical aspects. Dermatol Surg 2008;34;600-9.
19. Mariani F. Consensus Conference on Compression Therapy. Torino: Ed. Minerva Medica; 2009.
20. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. J Vasc Surg 1995;21:635-45.
21. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Glovicski P, Kistner RL, *et al.* Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J Vasc Sur 2004;40:1248.
22. Partsch H, Flour M, Coleridge Smith P, Benigni JP, Cornu-Thénard A, Delis K, *et al.* 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;27:193-219.
23. Vandongen YK, Stacey MC. Graduated compression elastic stockings reduce lipodermatosclerosis and ulcer recurrence. Phlebology 2000;15:33-7.
24. Nelson EA, Bell-Syer SE, Cullum NA. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2000(4):CD002303.
25. 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.
26. Nelson EA, Bell-Syer SE. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2012;8:CD002303.
27. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD000265.
28. Mariani F, Mattaliano V, Mosti G, Gasbarro V, Bucalossi M, Blättler W, *et al.* The treatment of venous leg ulcers with a specifically designed compression stocking kit. Comparison with bandaging. Phlebologie 2008;37:191-7.
29. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Perisic ZD, Milosevic ZD, Jankovic RJ, *et al.* A randomized trial of the Tubulcus multilayer bandaging system in the treatment of extensive venous ulcers. J Vasc Surg 2007;46:750-5.
30. Mauck KF, Asi N, Elraiyah TA, Undavalli C, Nabhan M, Altayar O, *et al.* Comparative systematic review and meta-analysis of compression modalities for the promotion of venous ulcer healing and reducing ulcer recurrence. J Vasc Surg 2014;60(2 Suppl):71S-90S.
31. Amsler F, Willenberg T, Blättler W. In search of optimal compression therapy for venous leg ulcers: a meta-analysis of studies comparing diverse [corrected] bandages with specifically designed stockings. J Vasc Surg 2009;50:668-74.
32. El-Sheikha J, Carradice D, Nandhra S, Leung C, Smith GE, Campbell B, *et al.* Systematic review of compression following treatment for varicose veins. Br J Surg 2015;102:719-25.
33. Benigni JP, Gobin JP, Uhl JF, Cornu-Thénard A. Utilisation quotidienne des bas médicaux de compression. Raccomandations cliniques de la Société Française de Phlébologie. Phlébologie 2009;62:95-102.
34. Benigni JP, Sadoun S, Allaert FA, Vin F. Comparative study of the effectiveness of class 1 compression stockings on the symptomatology of early chronic venous disease. Phlébologie 2003;56:117-25.
35. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, *et al.* Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines. Report from an American College of Chest Physicians Task Force. Chest 2006;129:174-81.

Letture consigliate

— Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. Lancet 1996;347:292-4.
— Joh JH, Kim WS, Jung IM, Park KH, Lee T, Kang JM; Consensus Working Group. Consensus for the Treatment of Varicose Vein with Radiofrequency Ablation. Vasc Specialist Int 2014;30:105-12.
— Jünger M, Partsch H, Ramelet AA, Zuccarelli F. Efficacy of a ready-madetubular compression device versus short-stretch compression bandages in the treatment of venous leg ulcers. Wounds 2004;16:313-20.
— Jünger M, Wollina U, Kohnen R, Rabe E. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Ulkus-Kompressionsstrumpfes zur Therapie des Ulcus cruris venosum im Vergleich zu einem Unterschenkelkompressionsverband-Resultate einer prospektiven, randomisierten, ultizentrischen Studie. Current Med Res Opin 2004;20:1613-24.
— Kern P, Ramelet AA, Wütschert R, Hayoz D. Compression after sclerotherapy for telangiectasias and reticular leg veins: a randomized controlled study. J Vasc Surg 2007;45:1212-6.
— Mosti G, Picerni P, Partsch H. Compression stockings with moderate pressure are able to reduce chronic leg oedema. Phlebology 2012;27:289-96.
— Partsch H. Evidence-based compression therapy. Vasa 2004;34(Suppl 63).
— Stout N, Partsch H, Szolnoky G, Forner-Cordero I, Mosti G, Mortimer P, *et al.* Chronic edema of the lower extremities: international consensus recommendations for compression therapy clinical research trials. Int Angiol 2012;31:316-29.
— Thaler E, Huch R, Huch A, Zimmermann R. Compression stockings prophylaxis of emergent varicose veins in pregnancy: a prospective randomized controlled study. Swiss Med Wkly 2001;131:659-62.
— Vayssairat M, Ziani E, Houot B. Efficacité versus placebo de la contention classe 1 dans l'insuffisiance veineuse chronique des membres inférieurs. J Mal Vasc 2000;25:256-62.
— Vin F, Benigni J-P. Compression Therapy: International Consensus Document Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2004;23:317-45.

3. Terapia medica della malattia venosa cronica

La malattia venosa cronica (MVC) è una condizione morbosa caratterizzata dall'incapacità del sistema venoso di adempiere completamente alle proprie funzioni circolatorie. Tale condizione si estrinseca nell'insufficienza venosa cronica, che nel tempo può condurre all'ipertensione venosa cronica con tutto il corteo sintomatologico e le relative complicanze. Pertanto, lo scopo finale della terapia farmacologica è correggere le turbe micro- e macrovasali e ripristinare, per quanto possibile, alcune delle funzioni fondamentali del microcircolo.

Fondamentale importanza, nell'approccio alla terapia medica nella MVC, rivestono la:

— prevenzione mediante la correzione dei fattori di rischio, tenendo ben presente che essa dovrebbe durare tutta la vita;
— terapia farmacologica;
— prevenzione delle complicanze;
— terapia termale e riabilitativa.

In queste linee guida verranno trattati soltanto i farmaci flebotropi.

Con il termine di farmaci vasoattivi, flebotropi o istangici si intende un gruppo piuttosto eterogeneo di sostanze, alcune delle quali di origine sintetica, ma la maggior parte di origine naturale.

In base ai principi attivi, esistono diverse classificazioni, di cui riportiamo una delle principali (Tabella I) [1-3].

Alcuni vasoattivi sono comunemente utilizzati come miscele di vari principi attivi: ad esempio, la frazione flavonoica purificata micronizzata (FFPM) è una miscela di diosmina (90%) e flavonoidi (10%).

Meccanismi d'azione dei farmaci vasoattivi

In generale, gli ambiti di azione dei farmaci vasoattivi includono:

— un'azione antiossidante, antiradicalica;
— un aumento del tono venoso;
— una riduzione della fragilità vasale;
— una diminuzione della permeabilità vasale;
— un incremento dell'ossigenazione locale;
— un blocco della sintesi dei mediatori dell'infiammazione;
— un'inibizione di collagenasi ed elastasi;
— una regolazione del metabolismo endoteliale;
— una stimolazione della sintesi del collagene;
— una stimolazione di sostanze ad azione antiaggregante.

In particolare, anche se gli esatti meccanismi d'azione non sono del tutto chiari, sembra che i vasoattivi agiscano sia sul micro che sul macrocircolo, andando ad interferire con i meccanismi responsabili dell'ipertensione venosa, alterando così gli effetti dell'ipertensione che portano alla microangiopatia [4-6].

L'azione più conosciuta dei vasoattivi è l'aumento del tono venoso, in particolare FFPM e rutina modulano i segnali noradrenergici [7-11], mentre l'estratto di *Ruscus aculeatus* è agonista dei recettori α1-adrenergici [12, 13].

Più recentemente, è stata valutata una possibile azione antinfiammatoria dei vasoattivi sui piccoli e grossi vasi venosi, alcuni inibendo direttamente i meccanismi pro-infiammatori.

In particolare, i flavonoidi sono noti per avere anche importanti proprietà antiossidanti che sono state studiate non solo in ambito Flebologico, ma anche nella patologia cardiovascolare, nelle artriti e nelle neoplasie [14-17]; le loro azioni includono la riduzione dello stress ossidativo, rinforzando e integrando le capacità antiossidanti dell'organismo e della cellula [18] e funzionando da *scavenger* dei radicali liberi [19-22].

In aggiunta a quanto detto, alcuni vasoattivi sembrano esplicare un'azione diretta a livello della cascata infiammatoria, agendo come potenti inibitori delle prostaglandine e del trombossano A2, interferendo con l'attivazione dei leucociti e provocando una forte diminuzione della permeabilità capillare. La protezione contro il danno vascolare è mediata anche dall'inibizione dell'attivazione dei neutrofili e

MINERVA MEDICA COPYRIGHT®

TABELLA I. — *Classificazione dei principali vasoattivi* [3].

Categoria	Principio attivo	Origine
Flavonoidi (γ-benzopironi), già noti come polifenoli o vitamina P	Frazione flavonoica micronizzata purificata (FFPM)	Rutacee; *Citrus aurantium* sp. *amara*
	Diosmina (flavone)	*Citrus* spp.
	Rutina e rutosidi (oxerutina, troxerutina)	*Sophora japonica*, *Eucalyptus* spp.
	Quercetina glucuronide	*Vitis vinifera*, cappero, ippocastano, calendula
	Proantocianidine (OPC)	*Pinus pinaster*, cuticola vinaccioli
	Antocianosidi	*Vitis vinifera*, *Vaccinium myrtillus*
	Hamamelis virginiana	Amamelide
α-benzopironi	Cumarina, esculetina	*Melilotus officinalis*, *Asperula odorata*
Saponine	Estratto di ippocastano, escina	*Aesculus hippocastanum*
	Rusco (ruscogenina, neoruscogenina)	*Ruscus aculeatus*
Estratti di altre piante (lattoni)	Ginkgo (ginkgolidi A,B,C), bilobadile A	*Ginkgo biloba*
Prodotti di estrazione animale	Sulodexide	*Mucosa porcina*
Prodotti sintetici	Calcio dobesilato	Sintesi
	Benzarone	Sintesi
	Naftazone	Sintesi

monociti [23, 24] e dalla diminuzione dei livelli serici delle proteine di adesione endoteliale.

Un'altra azione importante dei vasoattivi si evidenzia nella riduzione della permeabilità capillare e quindi dell'edema. Recenti studi hanno evidenziato il ruolo dei meccanismi infiammatori nell'aumentare la permeabilità capillare [25-29], in particolare il fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) [30, 31] ha un ruolo chiave nella sua regolazione. Sono stati evidenziati elevati livelli di VEGF nei pazienti affetti da malattia venosa cronica, in particolare negli stadi più avanzati [32, 33], ed è stato dimostrato che il trattamento con FFPM ne riduce i valori plasmatici [34].

È ben noto come, nei pazienti in classe CEAP più avanzata, spesso si assista anche ad una compromissione della funzionalità del circolo linfatico [35-37], elevata pressione tissutale e stato pro-infiammatorio locale. Alcuni vasoattivi sembrano avere un ruolo nel migliorare il drenaggio linfatico in modelli animali, come ad esempio gli α-benzopironi, la rutina [38, 39], la FFPM [40] e il calcio dobesilato [41].

Non ultimo, un possibile effetto dei vasoattivi sarebbe evidente sotto il profilo emoreologico. In alcuni studi, infatti, è stato dimostrato come FFPM [42], troxerutina [43] e calcio dobesilato [44] possano ridurre la viscosità ematica e l'aggregazione eritrocitaria (Tabella II) [3].

Una revisione Cochrane del 2005, che ha valutato 44 trial randomizzati controllati, ha mostrato come alcuni farmaci vasoattivi avessero effetto sull'edema e sulla sindrome delle gambe senza riposo. In particolare, il calcio dobesilato riduceva i crampi e la sindrome delle gambe senza riposo, diosmina ed esperidina sono risultate utili nel trattamento di crampi e gonfiore, i rutosidi riducevano l'edema venoso. Questa meta-analisi, tuttavia, concludeva che non vi erano prove sufficienti per sostenere l'uso globale di farmaci vasoattivi nel trattamento della MVC [45].

Un'ulteriore revisione Cochrane di 7 trial randomizzati e controllati ha mostrato che l'estratto di semi di ippocastano (escina), se comparato con placebo [46] è risultato efficace nel diminuire l'edema (in termini di volume dell'arto), dolore e prurito.

Una meta-analisi di 5 trial, che ha valutato l'impiego della FFPM nel trattamento degli stadi avanzati della MVC con lesioni trofiche, ha evidenziato una possibile azione della FFPM nella guarigione delle ulcere, sempre comunque in associazione alla terapia compressiva e al *wound care*, con riscontro di una guarigione più rapida, specialmente nelle ulcere estese (*relative risk reduction* [RRR]=40, 95% CI: 6-87

MINERVA MEDICA

TABELLA II. — *Azioni dei principali vasoattivi* [3].

Categoria	Principio attivo	Tono venoso	Drenaggio linfatico	Funzione emoreologica	*Scavenger* di radicali liberi
Flavonoidi (γ-benzopironi)	FFPM	+	+	+	+
	Rutina e rutosidi	+	+	+	+
	Antocianosidi				+
	Proantocianidine				+
α-benzopironi	Cumarina		+		
Saponine	Estratto di ippocastano, escina	+			+
	Ruscus	+			
Prodotti sintetici	Calcio dobesilato	+	+	+	+

TABELLA III. — *Linee guida 2008 (da Nicolaides* et al.[3]).

Principio attivo	Indicazioni
Calcio dobesilato	Crampi, gambe senza riposo, edema
FFPM	Dolore, crampi, pesantezza, gonfiore, lesioni trofiche
Rutosidi	Prurito, edema
Estratto di ippocastano, escina	Dolore, edema
Ruscus	Dolore, edema
Ginkgo	–
Proantocianidine (OPC)	Dolore
Troxerutina-cumarina	–

FFPM: frazione flavonica purificata micronizzata.

nelle ulcere tra 5 e 10 cm^2) e in quelle di più difficile guarigione (RRR=44, 95% CI: 6-97 nelle ulcere presenti da 6 a 12 mesi) [47].

Linee guida in letteratura

Nel 2008 sono state redatte le linee guida per il trattamento della MVC [48], sulla base di quanto precedentemente stabilito nel 2005 dalla Cochrane Review e dall'International Consensus Statement [2]. Riportiamo di seguito le indicazioni relative ai principi attivi per i quali era stata indicata una Raccomandazione (Tabella III) [3].

Successivamente, nel 2012, è stato evidenziato il ruolo della pentossifillina nel trattamento delle lesioni trofiche, sia in aggiunta alla terapia compressiva (RR=2,2, 95% CI: 1,5-3,4) che da sola (RR=1,6, 95% CI: 1,1-2,1) [49].

Una meta-analisi del 2012 che ha valutato l'efficacia di FFPM, idrossietil-rutosidi, estratto di *Ruscus* e diosmina nel ridurre l'edema venoso (misurato come la circonferenza alla caviglia) rispetto al placebo ha evidenziato come la riduzione fosse significativa per FFPM, idrossietil-rutosidi ed estratto di *Ruscus* (rispettivamente -0,80±0,53 cm, -0,58±0,31 cm e -0,58±0,47 cm; P<0,0001 in tutti i casi), ma non per la diosmina [50].

I benefici del calcio dobesilato nell'edema e nella sintomatologia sono stati valutati da 4 trial clinici randomizzati [51-54], che tuttavia hanno prodotto risultati contrastanti.

Riguardo all'estratto della foglia di vite rossa, sono stati condotti due studi con placebo che hanno dimostrato una significativa riduzione del volume dell'arto (-19,9±8,9 mm, 95% CI: -37,5-2,3; P=0,027), del dolore (-6,6±3,3 mm su VAS, 95% CI: -13,1-0,1; P=0,047) dopo 12 settimane di trattamento [55], nonché della circonferenza della caviglia (-0,39±0,09 cm nel gruppo trattato *vs*. 0,29±0,09 cm nel gruppo placebo, P<0,001) dopo 6 settimane [56].

Uno studio osservazionale che ha valutato l'efficacia di un nuovo complesso fitosomale a rilascio controllato composto da antocianosidi del *Vaccinium myrtillus*, leucoantocianidine da *Vitis vinifera* e triterpeni (asiaticosidi) da *Centella asiatica*, ha dimostrato che il complesso può essere considerato valido per il trattamento della patologia veno-linfatica cronica e in quella emorroidaria in quanto efficace sulla sintomatologia e sulla qualità di vita dei pazienti trattati [57, 58].

Ancora nel 2012, è stato condotto uno studio sull'utilizzo del sulodexide, una miscela di glicosaminoglicani (GAG) con attività antitrombotica e pro-fibrinolitica, derivato da mu-

PROOF MINERVA MEDICA

cosa porcina e usato nel trattamento di numerose patologie vascolari, che ha dimostrato un miglioramento significativo nella guarigione delle ulcere venose, sempre in associazione al bendaggio e al *wound care*, in pazienti con ulcere persistenti [59].

Sulla base di questi ulteriori studi, nel 2014 sono state redatte nuove linee guida [3] per il trattamento dei sintomi associati a MVC in classe CEAP da C_{0s} a C_{6s}, da cui si evincono le seguenti raccomandazioni:

— la FFPM è indicata con grado 1B;

— i rutosidi, l'estratto di foglia di vite rossa, il calcio dobesilato, l'estratto di ippocastano e il *Ruscus* con grado 2B;

— la diosmina e il ginkgo con grado 2C.

Per quanto riguarda invece il trattamento delle ulcere venose C_6, ancora la FFPM è indicata con raccomandazione 1B, in aggiunta alla terapia compressiva e al *wound care*.

Del tutto recentemente, anche la European Society for Vascular Surgery (ESVS) ha pubblicato delle linee guida [60] che, a differenza delle precedenti, hanno utilizzato la metodologia della European Society of Cardiology (ESC Grading system) identificando i livelli di evidenza (A, dati derivati da più trial clinici randomizzati o meta-analisi, B dati derivati da un singolo trial randomizzato o ampi studi non randomizzati, C dati derivati da consensi di esperti o piccoli studi retrospettivi e registri) e la classe di raccomandazione (I, evidenza che il trattamento porti beneficio e sia efficace; IIa, a favore dell'efficacia; IIb, efficacia meno evidente; III, evidenza o consensus generale che il trattamento non sia efficace, e in alcuni casi dannoso). Sono state così prodotte delle raccomandazioni da cui si evince che:

— i venoattivi dovrebbero essere considerati come un'opzione di trattamento per il gonfiore e il dolore causato da MVC (livello di evidenza A, classe di raccomandazione IIa [2, 45, 46, 50, 51, 55, 61-65])

— nei pazienti con ulcere venose, sulodexide e FFPM dovrebbero essere considerate in aggiunta alla terapia compressiva (livello di evidenza A, classe di raccomandazione IIa [47, 58, 66-68]).

I farmaci venoattivi rivestono, quindi, un ruolo fondamentale nella gestione dei pazienti sintomatici fin dalle primissime fasi della MVC, anche in considerazione della scarsa *compliance* alla terapia compressiva di alcuni di essi. L'importanza di un trattamento efficace anche nei pazienti in classe CEAP C_0 è stato evidenziato da uno studio che ha mostrato come circa il 20% di tutti i pazienti che afferiscono all'ambulatorio del medico di medicina generale, potrebbero essere classificati come classe CEAP C_0 [69]. Nelle fasi più avanzate di MVC, i farmaci venoattivi possono essere utilizzati in combinazione con la scleroterapia, chirurgia e/o terapia elasto-compressiva, e possono essere considerati come terapia aggiuntiva nei Pazienti con ulcere venose attive.

Gli integratori alimentari

Pur non essendoci ancora a disposizione, in ambito flebologico, delle evidenze in merito agli integratori alimentari, è stato inserito questo capitolo nelle linee guida in modo da chiarire la definizione degli stessi ed evidenziare la situazione legislativa, dal momento che negli ultimi anni ne sono stati commercializzati in così gran numero da indurre non poca confusione nei pazienti e nei medici stessi.

È altrettanto importante ricordare che alcuni vasoattivi sono considerati farmaci a tutti gli effetti in alcuni paesi ed integratori alimentari in altri.

La Direttiva 2002/46/CE, attraverso cui ha trovato riconoscimento l'evoluzione del ruolo e delle finalità degli integratori alimentari, li definisce come "*i prodotti alimentari destinati ad integrare la dieta normale e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, sia monocomposti che pluricomposti, in forme 'di dosaggio', vale a dire in forme di commercializzazione quali capsule, pastiglie, compresse, pillole, polveri in bustina, liquidi contenuti in fiale, flaconi a contagocce e altre forme simili, liquidi e polveri destinati ad essere assunti in piccoli quantitativi unitari*".

Gli integratori o complementi alimentari a base di ingredienti costituiti da piante o derivati sono prodotti che contengono sostanze

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

naturali, sprovviste di valenza nutrizionale, ma comunque in grado di esercitare effetti fisiologici diretti a contribuire allo stato di benessere dell'organismo, favorendone le funzioni.

I termini "fitoterapico", preparato erboristico o integratore con estratti vegetali definiscono prodotti con caratteristiche spesso simili, utilizzati da una fascia sempre più ampia ed eterogenea della popolazione, che solo oggi però stanno trovando uno status giuridico definito.

La classificazione si basa sull'effetto, distinguendo i prodotti a base di piante (o loro parti o derivati) in relazione alla loro diversa finalità d'uso in:

— prodotti destinati ad un impiego fitoterapico e quindi capaci di modificare, correggere o ripristinare funzioni organiche dell'uomo; tali preparati sono farmaci a tutti gli effetti, assoggettati alla normativa che regolamenta i medicinali (oggi D.Lgs. 24 aprile 2006, n.219 "Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE") e vendibili esclusivamente in farmacia dietro presentazione di ricetta medica o come farmaci da banco;

— prodotti dotati di effetti di tipo salutistico, destinati quindi a favorire soltanto il normale funzionamento dell'organismo mediante azioni di tipo fisiologico; questi prodotti per la commercializzazione sono stati in seguito assimilati agli integratori alimentari (D.Lgs. 21 maggio 2004, n.169) e sono quindi di libera vendita.

Bibliografia

1. Ramelet AA, Kern P, Perrin M. Varicose veins and telangiectasias. Paris: Elsevier, 2004.
2. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaides A, Jaeger K, Carpentier P, *et al.* Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. Clin Hemorheol Microcirc 2005;33:309-19.
3. Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B, Perrin M, Nelzen O, Neglen P, *et al.* Management of chronic venous disorders of the lower limbs - guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2014;33:87-208.
4. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. Circulation 2005;111:2398-409.
5. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. N Engl J Med 2006;355:488-98.
6. Atta HM. Varicose veins: role of mechanotransduction of venous hypertension. Int J Vasc Med 2012;2012:538627.
7. Ibegbuna V, Nicolaides AN, Sowade O, Leon M, Geroulakos G. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. Angiology 1997;48:45-9.
8. Gargouil YM, Perdrix L, Chapelain B, Gaborieau R. Effects of Daflon 500 mg on bovine vessels contractility. Int Angiol 1989;8(4 Suppl):19S-22S.
9. Araujo D, Viana F, Osswald W. Diosmin therapy alters the in vitro metabolism of noradrenaline by the varicose human saphenous vein. Pharmacol Res 1991;24:253-6.
10. Araujo D, Gulati O, Osswald W. Effects of two venotropic drugs on inactivation and O-methylation of catecholamines in an isolated canine vein. Arch Int Pharmacodyn Ther 1985;277:192-202.
11. Juteau N, Bakri F, Pomies JP, Foulon C, Rigaudy P, Pillion G, *et al.* The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flavonoidic fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction. Int Angiol 1995;14(3 Suppl 1):8-13.
12. Rubanyi G, Marcelon G, Vanhoutte PM. Effect of temperatureon the responsiveness of cutaneous veins to the extract of *Ruscus aculeatus*. Gen Pharmacol 1984;15:431-4.
13. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Possible mechanisms for the venular constriction elicited by *Ruscus* extract on hamster cheek pouch. J Cardiovasc Pharmacol 1994;24:165-70.
14. Manthey JA, Grohmann K, Guthrie N. Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation. Curr Med Chem 2001;8:135-53.
15. Benavente-Garcia O, Castillo J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity. J Agric Food Chem 2008;56:6185-205.
16. Garcia-Lafuente A, Guillamon E, Villares A, Rostagno MA, Martinez JA. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. Inflamm Res 2009;58:537-52.
17. Wu CH, Wu CF, Huang HW, Jao YC, Yen GC. Naturally occurring flavonoids attenuate high glucose-induced expression of proinflammatory cytokines in human monocytic THP-1 cells. Mol Nutr Food Res 2009;53:984-95.
18. Akhlaghi M, Bandy B. Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol 2009;46:309-17.
19. Shukla VK, Sethi AK, Garg SK, Ganguly NK, KulkarniSK. Effect of venoruton on hypoxic stress-induced eurotoxicity in mice and oxygen-free radical generation by human neutrophils. Arch Int Pharmacodyn Ther 1989;299:127-33.
20. Cypriani B, Limasset B, Carrie ML, Le Doucen C, Roussie M, de Paulet AC, *et al.* Antioxidant activity of micronized diosmin on oxygen species from stimulated human neutrophils. Biochem Pharmacol 1993;45:1531-5.
21. Jean T, Bodinier MC. Mediators involved in inflammation: effects of Daflon 500 mg on their release. Angiology1994;45(6 Pt 2):554-9.
22. Blasig IE, Loewe H, Ebert B. Effect of troxerutin and methionine on spin trapping of free oxy-radicals. Biomed Biochim Acta 1988;47:S252-5.
23. Sen CK, Bagchi D. Regulation of inducible adhesion molecule expression in human endothelial cells by grape seed proanthocyanidin extract. Mol Cell Biochem 2001;216:1-7.
24. Shoab SS, Porter J, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Endothelial activation response to oral micronized flavonoid therapy in patients with chronic venous disease—a prospective study. Eur J Vasc Endovasc Surg1999;17:313-8.
25. Tinsley JH, Wu MH, Ma W, Taulman AC, Yuan SY. Activated neutrophils induce hyperpermeability and phosphory-

EDITORIALE MINERVA MEDICA

lation of adherens junction proteins in coronary venular endothelial cells. J Biol Chem 1999;274:24930-4.
26. He P, Wang J, Zeng M. Leukocyte adhesion and microvessel permeability. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;278:H1686-94.
27. DiStasi MR, Ley K. Opening the flood-gates: how neutrophil-endothelial interactions regulate permeability. Trends Immunol 2009;30:547-56.
28. Curry FR, Noll T. Spotlight on microvascular permeability. Cardiovasc Res 2010;87:195-7.
29. He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? CardiovascRes 2010;87:281-290.
30. Bates DO, Curry FE. Vascular endothelial growth factor increases hydraulic conductivity of isolated perfused microvessels. Am J Physiol 1996;271(6 Pt 2):H2520-8.
31. Bates DO. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. Cardiovasc Res 2010;87(2):262-71.
32. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Increased plasma vascular endothelial growth factor among patients with chronic venous disease. J Vasc Surg1998;28:535-40.
33. Howlader MH, Coleridge Smith PD. Relationship of plasma vascular endothelial growth factor to CEAP clinical stage and symptoms in patients with chronic venous disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2004;27:89-93.
34. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction-a pilot study. Eur J Vasc Endovasc Surg 1999;18:334-8.
35. Bull RH, Gane JN, Evans JE, Joseph AE, Mortimer PS. Abnormal lymph drainage in patients with chronic venous leg ulcers. J Am Acad Dermatol 1993;28:585-90.
36. Mortimer PS. Evaluation of lymphatic function: abnormal lymph drainage in venous disease. Int Angiol 1995;14(3 Suppl 1):S32-5.
37. Mortimer PS. Implications of the lymphatic system in CVI-associated edema. Angiology 2000;51:3-7.
38. Casley-Smith JR. Modern treatment of lymphoedema. II. The benzopyrones. Australas J Dermatol 1992;33:69-74.
39. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-AFsalpha+AF0--pyrone. N Engl J Med 1993;329:1158-63.
40. Labrid C. A lymphatic function of Daflon 500 mg. Int Angiol 1995;14(3 Suppl 1):36-8.
41. Piller NB. The lymphogogue action of calcium dobesilate on the flow of lymph from the thoracic duct of anesthetized and mobile guinea pigs. Lymphology 1988;21:124-7.
42. Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, Kempf C. Evaluation of haemorheological and microcirculatory disturbances in chronic venous insufficiency: activity of Daflon 500 mg. Int J Microcirc Clin Exp 1997;17(Suppl 1):27-33.
43. Boisseau MR, Taccoen A, Garreau C, Vergnes C, Roudaut MF, Garreau-Gomez B. Fibrinolysis and hemorheology in chronic venous insufficiency: a double-blind study of troxerutin efficiency. J Cardiovasc Surg (Torino) 1995;36:369-74.
44. Benarroch IS, Brodsky M, Rubinstein A, Viggiano C, Salama EA. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy. Ophthalmic Res 1985;17:131-8.
45. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev 2005;2005:CD003229.
46. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev 2006;2006:CD003230.
47. 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.
48. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols 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.
49. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev2012;12:CD001733.
50. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. Int Angiol 2012;31:310-5.
51. Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilatein patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Phlebology 2011;26:162-8.
52. Labs KH, Degisher S, Gamba G, Jager KA, on the behalf of the CVI study group. Effectiveness and safety of calcium dobesilate in treating chronic venous insufficiency: randomized double blind placebo controlled trial. Phlebology 2004;19:123-30.
53. Flota-Cervera F, Flota-Ruiz C, Trevino C, Berber A.Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease. Angiology 2008;59:352-6.
54. Martinez-Zapata MJ, Moreno RM, Gich I, Urrutia G, Bonfill X. 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.
55. Rabe E, Stucker M, Esperester A, Schafer E, OttillingerB. Efficacy and tolerability of a red-wine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency—results of a double-blind placebo-controlled study. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41:540-7.
56. Kalus U, Koscielny J, Grigorov A, Schaefer E, Peil H, Kiesewetter H. Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red wine leaves AS 195: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Drugs R D 2004;5:63-71.
57. Spinelli GM. Valutazione dell'efficacia clinica di una miscela standardizzata e ad alta biodisponibilità di flavonoidi e triterpeni, in forma di complesso fitosomale, nell'insufficienza veno-linfatica cronica. Dottorato di Ricerca in Biotecnologie Cliniche e Sperimentali nelle Malattie delle vene e dei linfatici – XXIII Ciclo -Centro Interuniversitario di Ricerca e Formazione in Flebologia - Università degli Studi di Perugia.
58. Di Pierro F, Spinelli GM, Monsù G, Alvisi G, Bacci G, Baiocchi C, *et al.* Clinical effectiveness of a highly standardized and bioavailable mixture of flavonoide and triterpenes in the management of acute hemorroidal crisis. Acta Biomed 2011; 82:35-40.
59. Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. Am J Cardiovasc Drugs 2012;12:73-8.
60. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, *et al.*; European Society for Vascular Surgery. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg 2015;49:678-737.
61. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and qualiTy of lIfe improvement with micronized Flavonoids. Angiology 2002;53:245-56.
62. Barbe R, Amiel M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg. Phlebology 1992;7:41-4.

63. Blume J, Langenbahn H, de Champvallins M. Quantification of oedema using the volometer technique: therapeutic application of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. Phlebology 1992;7:37-40.
64. Galley P, Thiollet M. A double-blind, placebo-controlled trial of a new venoactive flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. Int Angiol 1993;12:69-72.
65. Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new venoactive micronized flavonoid fraction (S5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb. A double-blinded, placebo-controlled trial. Phlebology 1994;9:67-70.
66. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, Ouvry P, Zuccarelli F, Debure C, *et al.* Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. Angiology 1997;48:77-85.
67. Glinski W, Chodynicka B, Roszkiewicz J, Bogdanowski T, Lecewicz-Torun B, Kaszuba A, *et al.* The beneficial augmentative effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled randomised study. Phlebology 1999;14:151-7.
68. Roztocil K, Stvrtinova V, Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. Int Angiol 2003;22:24-31.
69. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. Int Angiol 2012;31:105-15.

PROOF MINERVA MEDICA

4. Terapia fisica della malattia venosa cronica

Al contrario di quanto detto precedentemente a proposito della terapia medica della malattia venosa cronica (MVC), esistono pochissime evidenze sull'utilizzo della terapia fisica nel trattamento di questa patologia. Addirittura, in alcune delle principali Linee Guida redatte nel corso degli anni, la terapia fisica non viene riportata, probabilmente in ragione del fatto che non esistono ampi trial randomizzati controllati che ne valutino l'utilizzo e i risultati nella MVC.

In realtà l'approccio fisico-terapeutico alla MVC è complesso, deve essere impostato in base alle condizioni generali del paziente, al tipo di reflusso che ne caratterizza la patologia, e essere corredato da un *counseling* fisico-comportamentale e dietologico.

Classicamente il metodo più conosciuto è il sollevamento dell'arto, viene ancora consigliato ai pazienti per migliorare la stasi venosa, alleviare i sintomi, ridurre l'edema, e promuovere la guarigione delle ulcere negli stadi avanzati [1, 2]. In alcuni studi è stato dimostrato che il sollevamento dell'arto nei pazienti in stadio C_3-C_6 ha ridotto il volume dell'arto e la pressione venosa, e migliorato la velocità del flusso all'interno del microcircolo nella pelle con lipodermatosclerosi [3, 4]. In passato, il sollevamento dell'arto è stato utilizzato come misura principale per curare le ulcere venose degli arti inferiori o come misura aggiuntiva nei pazienti già sottoposti a bendaggio elastico [5, 6]. Riveste a tutt'oggi un suo ruolo nei casi di ulcere infette in cui la compressione non può essere tollerata, in aggiunta alla terapia topica e medica. In uno studio retrospettivo, il sollevamento dell'arto è stato un predittore significativo della sopravvivenza libera da ulcere, mentre, in un programma educativo strutturato, è stato dimostrato che i pazienti che passavano la maggior parte del tempo con l'arto sollevato avevano un tasso minore di recidiva di ulcera [7, 8]. Tuttavia, altri autori hanno mostrato che, in presenza di compressione, non vi era alcuna correlazione tra sollevamento dell'arto e riduzione delle dimensioni dell'ulcera [9]. Il sollevamento dell'arto può trovare una sua indicazione per ridurre il gonfiore delle gambe prima dell'applicazione di bendaggi o tutori elastici [10].

Per quanto riguarda l'esercizio fisico, in generale, gli esercizi adatti alla riabilitazione vascolare venosa prevedono l'attività dei muscoli anteriori e posteriori di coscia e gamba al fine di attivare una pompa compartimentale degli arti inferiori che garantisca una spremitura continua del circolo venoso superficiale in quello profondo e una progressione centripeta del flusso venoso [11]. Alcuni piccoli studi che hanno valutato il ruolo dell'esercizio fisico nella riduzione delle dimensioni delle ulcere negli stadi più avanzati di MVC, hanno fornito risultati contrastanti: è stato evidenziato un trend non significativo nella riduzione delle dimensioni dell'ulcera con la fisioterapia rispetto al non intervento [12]; tuttavia un altro studio più ampio, di 40 pazienti, non ha dimostrato nessun beneficio nella guarigione delle ulcere dei pazienti sottoposti ad un programma di esercizio fisico domiciliare [13, 14].

Non esistono studi randomizzati controllati in merito, ma anche la correzione dei difetti di appoggio con idonei plantari e più in generale la posturologia, potrebbe avere un ruolo nel trattamento della MVC [15]. Una delle metodiche fisioterapiche più diffuse è indubbiamente il massaggio linfodrenante manuale, che trova indicazione nel trattamento della MVC nel ripristinare un gradiente pressorio fisiologico tra interstizio-capillare-vene superficiali-vene profonde mediante delle manovre di pressioni manuali ritmiche al di sopra delle giunzioni venose superficiale-profondo per svuotare la rete venosa superficiale in quella profonda [16]. Questo metodo può essere parte di un regime multicomponente volto a ridurre l'edema tissutale anche negli stadi più avanzati, eseguendo un mas-

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

saggio profondo intorno alla zona dell'ulcera, prima del bendaggio [17].

In considerazione, come detto, dell'assenza di trial randomizzati controllati adeguati per la valutazione della terapia fisica nel trattamento della MVC, si è ritenuto di riportare le più recenti raccomandazioni pubblicate in letteratura, tratte dalle linee guida della European Society for Vascular Surgery (ESVS) [18]. I livelli di evidenza sono indicati come A (dati derivati da più trial clinici randomizzati o meta-analisi), B (dati derivati da un singolo trial randomizzato o ampi studi non randomizzati) e C (dati derivati da consensi di esperti o piccoli studi retrospettivi e registri) e la classe di raccomandazione come I (evidenza che il trattamento porti beneficio e sia efficace), IIa (a favore dell'efficacia), IIb (efficacia meno evidente), III (evidenza o consensus generale sull'idea che il trattamento non sia efficace, e in alcuni casi dannoso).

Pertanto, nella terapia fisica della MVC, possiamo fare riferimento alle seguenti raccomandazioni:

— il sollevamento dell'arto può essere considerato nei pazienti con ulcere in cui la compressione non sia tollerata o in aggiunta alla compressione (Livello di evidenza C, Classe di raccomandazione IIb [6-8]);

— la fisioterapia non è raccomandata per accelerare la guarigione delle ulcere. Tuttavia, i pazienti con ulcere dovrebbero essere mobilizzati quanto più possibile (Livello di evidenza A, Classe di raccomandazione III [12-14]);

— il massaggio alle gambe può essere considerato come un trattamento aggiuntivo per la riduzione dell'edema nei pazienti con MVC (Livello di evidenza A, Classe di raccomandazione IIb [5-17]).

Bibliografia

1. Schneidman HM. Treatment of circulatory disorders of the lower extremities. Calif Med 1966;105:368-70.
2. Simon DA, Dix FP, McCollum CN. Management of venous leg ulcers. Br Med J 2004;328:1358e62.
3. Barnes MD, Mani R, Barrett DF, White JE. How to measure changes in oedema in patients with chronic venous ulcers? Phlebology 1992;7:31-5.
4. 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.
5. Fergusson AG, Logan JC. Leg ulcers: assessment of response to certain topical medicaments. Br Med J 1961;1:871-4.
6. Bourne IH. Vertical leg drainage of odema in treatment of leg ulcers. Br Med J 1974;2:581-3.
7. Finlayson K, Edwards H, Courtney M. Factors associated with recurrence of venous leg ulcers: a survey and retrospective chart review. Int J Nurs Stud 2009;46:1071-8.
8. Brooks J, Ersser SJ, Lloyd A, Ryan TJ. Nurse-led education sets out to improve patient concordance and prevent recurrence of leg ulcers. J Wound Care 2004;13:111-6.
9. Dix FP, Reilly B, David MC, Simon D, Dowding E, Ivers L, *et al.* Effect of leg elevation on healing, venous velocity and ambulatory venous pressure in venous ulceration. Phlebology 2005;20:87-94.
10. Bourne IH. Treatment of leg ulcers. J R Soc Med 1992;85:733-5.
11. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, De Franciscis S, Gasbarro V. Linee Guida Collegio Italiano di Flebologia Revisione 2013. Acta Phlebol 2013;14(Suppl 1 al 2):1-160.
12. O'Brien J, Edwards H, Stewart I, Gibbs H. A home-based progressive resistance exercise programme for patients with venous leg ulcers: a feasibility study. Int Wound J 2013;10:389-96.
13. Heinen M, Borm G, van der Vleuten C, Evers A, Oostendorp R, van Achterberg T. The Lively Legs self-management programme increased physical activity and reduced wound days in leg ulcer patients: results from a randomized controlled trial. Int J Nurs Stud 2012;49:151-61.
14. Jull A, Parag V, Walker N, Maddison R, Kerse N, Johns T. The prepare pilot RCT of home-based progressive resistance ex- ercises for venous leg ulcers. J Wound Care 2009;18:497-503.
15. Gori L, Firenzuoli F. Posturology. Methodological problems and scientific evidence Recenti Prog Med 2005;96:89-91.
16. Földi M. Komplexe Physikalische Entstauungstherapie. Physiotherapie (Oostenrijk) 1995;2:20.
17. Harrington CI. Porcine dermis dressing versus Bisgaard therapy for leg ulcers. Br Med J 1976;2:641.
18. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, *et al.*; European Society for Vascular Surgery. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg 2015;49:678-737.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

5. La scleroterapia per il trattamento dei disturbi venosi cronici

Premessa metodologica

La metodologia condivisa in questo paragrafo è quella delle linee guida europee per la scleroterapia nei disturbi venosi cronici (*European Guidelines for Sclerotherapy in Chronic Venous Disorders*) [1], che riprendono quelle dell'American College of Chest Physicians (*Task Force Recommendations on Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines*) (Tabella I). Alcune raccomandazioni e indicazioni sono intercalate nel testo. La maggior parte delle raccomandazioni si concentra in particolare su due farmaci sclerosanti, polidocanolo (POL) e tetradecilsolfato di sodio (STS), che sono concessi in licenza nella maggior parte dei Paesi della Comunità Europea. Gli altri agenti sclerosanti sono ugualmente descritti in quanto, comunque, utilizzati da numerosi operatori.

Introduzione

La terapia sclerosante si basa essenzialmente sull'iniezione, rigorosamente endovenosa, di sostanze chimiche irritanti le quali, grazie a questa loro peculiarità, sono capaci di determinare una endotelite reattiva con esfoliazione dell'endotelio stesso e formazione del cosiddetto "*sclerus*", formazione pseudo-trombotica caratterizzata inizialmente, dal punto di vista istologico, da un aggregato disorganizzato di fibrina e piastrine che, successivamente e rapidamente, viene incapsulato e colonizzato da fibroblasti.

La successiva evoluzione dello *sclerus* verso l'organizzazione fibrotica provoca la formazione di un cordone fibroso che occluderà in maniera più stabile il vaso trattato. La scleroterapia efficace si configura quindi, classicamente, come obliterazione del vaso, condizione presente all'inizio in circa l'80% dei casi ma che può, in un secondo tempo, venir meno, con conseguente possibile ricanalizzazione del vaso stesso senza compromettere l'efficacia del trattamento ma a condizione che sia presente una riduzione significativa del calibro venoso, non inferiore al 30% di quello iniziale [2, 3].

Il trattamento scleroterapico può essere effettuato in alternativa all'intervento chirurgico propriamente detto o in associazione con esso, oppure per il trattamento di complicanze chirurgiche.

Se paragonato, comunque, alla crossectomia con stripping e all'ablazione termica, il trattamento scleroterapico, compreso quello con l'utilizzo della schiuma, mostrerebbe percentuali di ricanalizzazione/fallimento più alte nel medio termine [4], mentre la qualità della vita e l'evoluzione della sintomatologia sarebbero sovrapponibili a quelle rilevate in seguito al trattamento chirurgico e termico [4].

Obiettivi della scleroterapia

I possibili obiettivi possibili della terapia sclerosante sono:

— l'obliterazione delle vene varicose:

— la prevenzione e il trattamento delle complicanze delle patologie venose croniche (*chronic venous disease*, CVD);

— il trattamento emodinamico e conservativo [2] finalizzato al recupero funzionale sia delle safene che delle tributarie e alla riduzione dello stadio evolutivo della malattia varicosa [5];

— il miglioramento e/o la riduzione della sintomatologia venosa;

— il miglioramento della funzionalità del sistema venoso;

— il miglioramento della qualità della vita;

Questi obiettivi sono in linea con altri metodi di trattamento per le vene varicose.

EDITORIALE MINERVA MEDICA

TABELLA I. — *Livello di evidenza e forza delle raccomandazioni (da Guyatt* et al.[33]).

Gradi di raccomandazione	Benefici *vs*. rischi	Qualità della metodologia	Implicazioni
1A: Forte raccomandazione, alta qualità delle prove	I benefici superano nettamente i rischi e i fattori che possono o potrebbero pesare, e viceversa	RCT senza importanti limitazioni o prove schiaccianti da studi osservazionali	Forte raccomandazione, applicabile senza riserve alla maggior parte dei pazienti e nella maggior parte delle circostanze
1B: Forte raccomandazione, moderata qualità delle prove	I benefici superano nettamente i rischi e i fattori che possono o potrebbero pesare, e viceversa	RCT con importanti limitazioni (risultati inconsistenti, difetti o imprecisioni di metodologia) o prove eccezionalmente forti da studi osservazionali	Forte raccomandazione, applicabile senza riserve alla maggior parte dei pazienti e nella maggior parte delle circostanze
1C: Forte raccomandazione, bassa o decisamente bassa qualità delle prove	I benefici superano nettamente i rischi e i fattori che possono o potrebbero pesare, e viceversa	Studi osservazionali o molteplici studi descrittivi	Forte raccomandazione, ma può variare quando diventa disponibile una qualità delle prove più elevata
2A: Debole raccomandazione, alta qualità delle prove	I benefici si bilanciano appena con i rischi e i fattori che possono o potrebbero pesare	RCT senza importanti limitazioni o prove schiaccianti da studi osservazionali	Debole raccomandazione, la miglior condotta può essere diversa dipendendo dalle circostanze o dalle valutazioni del paziente
2B: Debole raccomandazione, moderata qualità delle prove	I benefici si bilanciano appena con i rischi e i fattori che possono o potrebbero pesare	RCT con importanti limitazioni (risultati inconsistenti, difetti o imprecisioni di metodologia) o prove eccezionalmente forti da studi osservazionali	Debole raccomandazione, la miglior condotta può essere diversa dipendendo dalle circostanze o dalle valutazioni del paziente
2C: Debole raccomandazione, qualità delle prove bassa o decisamente bassa	Incertezza nella valutazione dei benefici, rischi e fattori che possono o potrebbero pesare; rischi, benefici e fattori potrebbero essere bilanciati	Studi osservazionali o molteplici studi descrittivi	Raccomandazione molto debole; possono essere pariteticamente prese in considerazione altre alternative

RCT: studi randomizzati controllati (*randomized controlled trial*).

Indicazioni alla terapia sclerosante

La terapia sclerosante è oggi il trattamento di scelta delle varici dermiche ed extrasafeniche. Per quanto concerne invece le indicazioni al trattamento della varicosi safenica, non esiste attualmente in letteratura una chiara evidenza a favore di alcuna delle tre classiche terapie oggi disponibili: sclerosi, chirurgia o procedure endovenose.[6, 7]

Le indicazioni alla terapia sclerosante delle varici sono le seguenti:

— teleangectasie [8, 9] che, pur se rilevanti dal punto di vista estetico, quando si associano alla sintomatologia propria della MCV, possono rappresentarne il suo primo stadio [3] (Grado 1A);

— varici reticolari (1-3 mm) (Grado 1A, 2B con schiuma);

— varici safeniche (Grado 2B) [6, 7];

— varici extra-safeniche (Grado 1C);

— vene perforanti incontinenti (Grado 1C);

— varici residue e recidive dopo intervento chirurgico (Grado 1C);

— varici post-flebitiche (Grado 1C);

— varici nelle malformazioni venose congenite quando l'intervento chirurgico non è attuabile (Grado 2B);

— varici di origine pelvica;

— varici peri-ulcerose (Grado 1B);

— ricanalizzazioni post-scleroterapia (Grado 1B);

— trattamento d'urgenza in caso di emorragia da rottura di varice.

Farmaci sclerosanti

Negli ultimi decenni, diversi farmaci sclerosanti sono stati utilizzati per il trattamento delle

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

TABELLA II. — *Volumi suggeriti per il polidocanolo e il tetradecilsolfato di sodio utilizzati liquidi.*

Indicazioni	Volume/per iniezione
Teleangectasie	Sino a 0,2 ml
Varici reticolari	Sino a 0,5 ml
Varici	Sino a 2,0 ml

varici, e questo in base alla nazione, ai suoi regolamenti, alle tradizioni nazionali e alla dimensione dei vasi da trattare. Essi possono essere classificati sia in base alle loro caratteristiche chimiche che in relazione al loro potere sclerosante. In base al potere sclerosante, si distingue tra:

— sclerosanti maggiori: tetradecilsolfato sodico (Trombovar 1-3%, Fibro-vein 0,2-3%); soluzioni poli-jodate (Variglobin 6-12%, Sclerodine 6%); salicilato di sodio (40-60%);

— sclerosanti di media potenza: polidocanolo (Lauromacrogol 400), Atossisclerol 0,25-3%;

— sclerosanti minori: glicerina 72%; salicilato di sodio 8-12%; soluzioni saline ipertoniche singole (23,4%) o associate a destrosio (Sclerodex, reperibile negli USA).

Uno stesso agente sclerosante può, poi, essere utilizzato sia per le teleangectasie sia per i vasi di maggior calibro grazie alla disponibilità di diverse concentrazioni utili.

Alcuni autori, a volte, preferiscono mischiare tra loro alcune di queste sostanze ma tale procedimento è sconsigliabile in quanto potrebbe alterare i parametri di osmolarità, densità e pH che caratterizzano ogni singolo farmaco, con conseguente variazione incontrollabile del potere sclerosante riconosciuto a ciascun agente. Pertanto è preferibile riservare tali *mélange* ai casi resistenti, associando non più di due farmaci dotati di diverso meccanismo di azione. È questo il motivo per cui preferiamo classificare gli sclerosanti in base alla loro farmacodinamica.

In base al meccanismo d'azione, i farmaci sclerosanti possono essere classificati in due gruppi: farmaci detergenti e farmaci disidratanti.

FARMACI DETERGENTI

Il meccanismo d'azione dei farmaci detergenti risiede nella denaturazione delle proteine di membrana cellulare.

TABELLA III. — *Volumi suggeriti per il polidocanolo (POL) e il tetradecilsolfato (TDS) di sodio sotto forma di schiuma in relazione al diametro e tipo di varice.*

Indicazioni	Concentrazioni % POL	Concentrazioni % TDS
Teleangectasie <1 mm	sino a 0,25%	sino a 0,2%
Varici reticolari		
1-3 mm	0,25-1%	0,2-1%
3-4 mm	0,25-1%	0,2-1%
5-6 mm	0,5-2%	0,2-2%
7-8 mm	1-3%	0,5-3%
9-10 mm	1-3%	1-3%
>10 mm	2-3%	1-4%
Vene perforanti incontinenti	0,5-3%	0,5-3%
Varici recidive	0,5-3%	0,5-3%

Detergenti anionici.—Hanno azione sia sull'endotelio che a livello intercellulare. Il più noto è il tetradecilsolfato di sodio (Trombovar 1-3%, Fibro-vein 0,2-3%). In una seduta, la dose massima non dovrebbe superare i 4-5 ml di soluzione del tipo al 3%. Dosi eccessive di STS possono portare a emolisi di globuli rossi. Il suo potere sclerosante è massimo nel punto di inoculazione, mentre a distanza l'azione diventa più blanda. Lo spasmo venoso che provoca appena in vena è ben valutabile con gli ultrasuoni. Per queste sue caratteristiche, non è consigliato nelle piccole varicosità e nelle teleangectasie in quanto l'accidentale diffusione extravasale potrebbe determinare una necrosi tissutale con formazione di escare che guariscono lentamente. Raramente può dare fenomeni allergici.

Detergenti non-ionici.—Il più utilizzato è il Lauromacrogol 400 (idrossi-polietossi-dodecano), meglio conosciuto come polidocanolo (Atossisclerol) Le concentrazioni a disposizione vanno dallo 0,25 al 3% e, grazie alla sua versatilità, può essere indicato sia per il trattamento delle teleangectasie che per le varici di piccolo, medio e grosso calibro. In una seduta, la dose massima non dovrebbe superare i 6 ml, e, comunque, non oltre 2 mg per kg di peso. Raramente può dare fenomeni allergici. Anch'esso potrebbe causare, in seguito ad accidentale diffusione extravasale, una necrosi tissutale con formazione di escare che guariscono lentamente o pigmentazioni cutanee di

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

difficile trattamento dato che, pur sembrando innocuo per i tessuti sani, nei territori varicosi i tessuti peri-vascolari spesso sono alterati. Alcuni Autori negherebbero questa possibilità, e comunque non con concentrazioni basse (Tabelle II, III).

Farmaci disidratanti

L'effetto dei farmaci disidratanti è dato dalla disidratazione cellulare generata per effetto osmotico, e sono rappresentati da due tipi di soluzioni: le soluzioni ipertoniche e le soluzioni non ipertoniche.

Soluzioni ipertoniche.—Generalmente il loro potere sclerosante è blando, per cui vengono usate soprattutto per le teleangectasie e le varici reticolari di piccolo calibro. Le soluzioni più utilizzate sono il cloruro di sodio, il glucosio e il salicilato di sodio. In particolare, quest'ultimo al 12% è associato alla lidocaina per alleviare il bruciore urente che da solo provocherebbe nella sede d'iniezione. È sconsigliato, naturalmente, nei pazienti sensibili ai salicilati in genere.

Soluzioni non ipertoniche.—Producono la disidratazione per alterazione del trasporto attivo trans-membrana; le più utilizzate sono:

— le soluzioni iodo-iodurate di sodio (Sclerodine 6%) che, essendo dotate di un potere sclerosante elevato, vengono utilizzate per vene di medio o grosso calibro. Si trovano in concentrazioni al 6% di iodio con aggiunta di alcool benzilico al 2% che rende stabile le soluzioni. A tale concentrazione, in una seduta la dose massima non dovrebbe superare i 3 ml. Il colore scuro delle soluzioni può rendere difficile l'accertare la presenza del sangue di aspirazione nel cono della siringa, segno che l'ago è in vena. Infatti, anche per queste vale l'avvertenza che, in caso di accidentale diffusione extravasale, è possibile una necrosi tissutale con formazione di escare. Non è consigliato l'utilizzo in pazienti affetti da ipertiroidismo e in quelli che abbiano presentato ipersensibilità ai componenti della soluzione;

— la glicerina**:** è un farmaco decisamente maneggevole grazie alla sua azione piuttosto blanda, per cui è utilizzato soprattutto per le teleangectasie e le vene reticolari di calibro ridotto. La dose massima raccomandata per seduta è di 8 ml. L'iniezione accidentale extravasale è dolorosa ma, in genere, non determina particolari lesioni dei tessuti.

Uso della schiuma

Le prime intuizioni ed i primi tentativi di usare i farmaci sclerosanti sotto forma di soluzione schiumosa risalgono agli anni '40 (Orbach, 1946) con la tecnica dei tre strati (aria, schiuma, liquido). Dopo il tetradecilsofato, è stato impiegato anche il polidocanolo al fine di sfruttarne la peculiarità della schiuma di assicurare un tempo di contatto con l'endotelio decisamente più lungo rispetto a quello ottenibile dalla sola formulazione liquida penalizzata, in termini temporali, dal "lavaggio" operato dal sangue con conseguente diminuzione del tempo di contatto con l'endotelio e diluizione molto rapida della concentrazione. Tale schiuma veniva ricavata direttamente nella siringa (riempita di agente sclerosante insieme ad una minima quantità d'aria), mediante blocco dell'apertura del cono della siringa stessa, tiraggio ripetuto dello stantuffo, scuotimenti e succussioni del liquido sclerosante presente. All'epoca, le siringhe usate erano generalmente quelle di vetro da 1 ml, ma questa schiuma, ottenibile anche in quelle usa e getta di plastica, era piuttosto instabile [8] in quanto era caratterizzata da bolle piuttosto grandi, rade e grossolane, rapidamente dissolventesi, comunque incapaci di creare, una volta nel vaso, un "tappo" particolarmente consistente, per cui era riservata soprattutto al trattamento delle teleangectasie e delle reticolari di piccolo calibro.

Come già accennato, l'aspetto di maggior risalto era rappresentato dal fatto che era possibile usare concentrazioni più basse per ottenere l'effetto sclerosante grazie all'aumentato tempo di contatto con l'endotelio vasale.

A proposito di siringhe in vetro, esse vengono tuttora utilizzate, questa volta nel formato da 5 ml, nel Trattamento Emodinamico e Conservativo (metodica ESEC) [2], collegate a

micro catetere [11] corto con ago terminale a una farfalla. La schiuma, che si ottiene dopo aver clippato il catetere ed effettuato una leggera e costante depressione sul pistone della siringa stessa aspirando aria, è anch'essa caratterizzata da bolle piuttosto grosse, con un rapporto tra agente sclerosante e aria di circa 1 a 10. La consistenza delle bolle ottenute è intermedia tra quelle descritte precedentemente e quelle del metodo Tessari, che viene di seguito trattato, mentre l'aggressività è volutamente minore perché la metodica ESEC utilizza una strategia emodinamica e conservativa.[2, 12]

La schiuma di cui si tratta oggi, prodotta dalla miscelazione forzata del liquido sclerosante con un gas attraverso l'uso di due siringhe collegate tramite un rubinetto a tre vie (metodo Tessari) [11], risulta decisamente più consistente e duratura. Nel metodo Tessari originale, il rapporto tra sclerosante e gas (aria o gas inerte) è 1 a 4 oppure 1 a 5, e il tempo che intercorre tra la produzione della schiuma e l'iniezione deve essere il più breve possibile (Grado 1C).

È bene ricordare che, in generale, i liquidi sclerosanti a più bassa concentrazione creano una schiuma più instabile rispetto a quelli ad alta concentrazione e che, inoltre, non ci sarebbe nessuna evidenza di eventi avversi nell'uso di aria non sterile per la produzione della schiuma stessa [13].

L'uso della formulazione in schiuma è stato recentemente autorizzato per il tetradecilsolfato di sodio (Nota AIFA 1596/2015), mentre deve essere ancora considerato *off-label* per il polidocanolo, configurandosi quale trattamento "nominale", di cui deve evitarsi l'uso "esteso e indifferenziato" (Note AIFA 88633/2009 e 17018 /2013).

Al fine di aumentare la sicurezza generale dei pazienti trattati con schiuma, è opportuno iniettare la schiuma quando risulta di consistenza piuttosto densa (Grado 1C) e non far muovere il paziente e/o le gambe per alcuni minuti dopo l'iniezione, evitando una manovra di Valsalva (Grado 1C).

Il tipo di aeriforme (aria o gas inerte) [11, 13] utilizzato per preparare la schiuma è un argomento controverso. Nel caso in cui si preveda di iniettare quantità elevate di schiuma, sembrerebbe che l'uso di schiuma sclerosante a basso contenuto di azoto riduca gli effetti collaterali reversibili ad esordio precoce.

Nel Consensus Europeo sulla schiuma sclerosante, è stato considerato quale limite di sicurezza un massimo di 10 cc di schiuma sclerosante.

Di recente, non è stato dimostrato di alcuna utilità, circa l'insorgenza di una eventuale sintomatologia neurologica, l'utilizzo di schiuma realizzata con O_2 o CO_2 rispetto a quella realizzata con normale aria in bassi volumi.

Controindicazioni alla scleroterapia

Controindicazioni assolute:

1) Malattie sistemiche e della crasi ematica scompensate o non ben controllabili farmacologicamente quali:

— cattive condizioni di salute;

— epatopatie scompensate;

— nefropatie scompensate;

— diabete non controllato farmacologicamente;

— malattie febbrili con necessità di allettamento;

— coagulopatie ad alto rischio trombo-embolico;

— neoplasie in fase acuta;

2) allergia o anche idiosincrasia ai liquidi sclerosanti;

3) impedito deflusso venoso quali ostruzioni trombotiche o insufficienza cardiaca;

4) infezione locale nella zona da trattare o grave infezione generalizzata;

5) immobilità prolungata e/o lunga degenza a letto;

6) difficile deambulazione;

7) occlusione arteriosa periferica grave;

8) per la scleroterapia con schiuma, in aggiunta alle precedenti: noto shunt destro-sinistro sintomatico (ad esempio forame ovale pervio) [14].

Controindicazioni relative:

1) gravidanza;

2) allattamento al seno (interrompere l'allattamento per almeno 2-3 giorni);

3) trombofilia non efficacemente gestibile (il trattamento anticoagulante, di per sé, non

MINERVA MEDICA

è una controindicazione alla terapia sclerosante);

4) trombosi venosa superficiale in fase acuta;

5) nota predisposizione alle allergie;

6) Per la scleroterapia con schiuma, in aggiunta: disturbi neurologici, tra cui emicrania, a seguito di precedente scleroterapia con schiuma.

Complicanze della scleroterapia

Possiamo distinguerle in immediate e tardive, locali e generali.

Complicanze locali immediate

Iniezione extravasale.—Il paziente avverte dolore o forte bruciore legato al processo di ipodermite infiammatoria più o meno intensa in relazione al tipo, concentrazione e quantità di sclerosante utilizzato, fino alla possibile realizzazione di una necrosi tissutale [15] con successiva formazione di escara. L'accidente può essere evitato adottando la tecnica dell'*air-block* [8, 16].

Abnorme reazione infiammatoria vasale.—È dovuta in genere all'utilizzo di alte concentrazioni con formazione di coaguli intravasali.

Iniezione intra-arteriosa.—È un'evenienza gravissima ma, per fortuna, rara nel trattamento delle teleangectasie, e è imputabile ad errore di tecnica. Naturalmente, tale inconveniente provoca dolore violento e ischemia acuta della zona di irrorazione dell'arteria. Avviene più frequentemente nella scleroterapia delle teleangectasie o delle vene reticolari di determinati distretti considerati più a "rischio", quali il triangolo di Scarpa, il cavo popliteo, la zona perimalleolare, il dorso dl piede, e per questo evento si è ipotizzato, data la cospicua vascolarizzazione sottocutanea di queste aree, un passaggio dello sclerosante nella circolazione arteriosa attraverso anastomosi artero-venose e seguente passaggio in micro arteriole che decorrono superficialmente, oppure un meccanismo legato ad un vasospasmo. Per il trattamento dei vasi di calibro maggiore, il rischio può essere decisamente ridotto attraverso l'uso di una guida ecografica che permetta di identificare con certezza la presenza di eventuali vasi arteriosi nelle immediate vicinanze della vena da trattare e che, a maggior ragione, è necessario utilizzare in caso di iniezione in vene non visibili e non palpabili (Grado 1C). Se si sospettasse un'iniezione intra-arteriosa, dovrebbe essere eseguita, se possibile e in tempi molto brevi, una somministrazione locale di anticoagulante tramite cateterismo e successiva trombolisi. Questo intervento può essere completato dalla somministrazione sistemica di anticoagulante. Inoltre, la precoce somministrazione di steroidi per via sistemica può aiutare a ridurre l'infiammazione.

Complicanze locali tardive

Escara.—*È* dovuta all'iniezione extravasale ed è conseguente alla necrosi del tessuto interessato [15, 17].

Ematoma.—È abbastanza frequente ed è legato alla mancata o non corretta applicazione di un bendaggio compressivo adeguato. Comunque, tende a riassorbirsi in breve tempo. Il paziente deve essere avvertito di non esporre la zona interessata alla luce solare prolungatamente o a lampade abbronzanti, dato il rischio di pigmentazioni e/o macchie cutanee tipo tatuaggi legate al riassorbimento dei componenti del sangue.

Abnorme reazione flogistica cutanea.—Generalmente riscontrata per iperdosaggio o trattamento nelle stagioni calde (primavera-estate).

Raccolta ematica intravasale.—Più o meno coagulata, può essere dovuta a iperdosaggio o a sclerosi della vena drenante. È possibile rimuoverla pungendo il vaso interessato con un ago o con la punta di una lama da bisturi n°11 ed evacuando, poi, il sangue coagulato. Tale pratica è da diversi decenni riconosciuta da tutte le Scuole come un'indiscussa precauzione per prevenire recidive e complicanze dicromiche [16, 18-20].

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

Arborizzazione delle teleangectasie.—Si tratta del cosiddetto *matting*, caratterizzato dalla comparsa di numerose sottili teleangectasie di color rosso ed è legato in genere ad iperdosaggio o a sclerosi di vene drenanti [8, 17].

Pigmentazioni—Sono abbastanza frequenti e sono legate al tipo e alla concentrazione dello sclerosante [17] e a un'eventuale inadeguata elastocompressione. È bene consigliare di non esporsi ai raggi UV almeno per un paio di settimane dopo la scleroterapia. Queste pigmentazioni rispondono abbastanza positivamente all'uso topico di EDTA, desferoxamina, acido retinoico ecc., la chemio esfoliazione con acido tricloroacetico o acido glicolico; l'uso di tecniche non farmacologiche come micro dermoabrasione, laser pulsati/continui (*Doppler vapor laser*, *pulsed-dye laser*, ecc.); la crioterapia (azoto liquido, neve carbonica, cloruro di etile). I risultati, comunque, non sempre sono ottimali: quelli migliori sarebbero appannaggio dell'EDTA, acido tricloroacetico e acido glicolico.

Complicanze generali immediate

Lipotimia.—In genere è dovuta a reazione vagale. Il trattamento è sintomatico.

Reazione allergica.—È un'eventualità più o meno grave che, comunque, impone la sospensione del trattamento con lo sclerosante responsabile.

Shock anafilattico.—È un'evenienza rara ma possibile. Se in corso di trattamento si sospettasse un'anafilassi, si consiglia di arrestare immediatamente la iniezione e seguire le procedure standard di emergenza.

Intolleranze al tipo di farmaco usato.—Comparsa di ipertermia, ematuria microscopica, nausea, disturbi della vista, acufeni, disturbi della parola, parestesie, sapore metallico, lombalgie, tosse secca, ecc. In questo caso, è opportuna la sostituzione del tipo di farmaco utilizzato oppure la sospensione del trattamento. Sintomi transitori emicrania o simili e/o di carattere neurologico del tipo disturbi della vista, acufeni, disturbi della parola, parestesie possono essere osservati dopo qualsiasi tipo di scleroterapia anche se sembrerebbe si verifichino più frequentemente dopo scleroterapia con schiuma. È stato ipotizzato che questa sintomatologia potrebbe essere legata al passaggio di bolle di schiuma nel sistema arterioso a causa di uno shunt cardiaco destro-sinistro (ad esempio PFO) [14, 21] presente nel 30% circa della popolazione generale oppure dovuta alla liberazione di mediatori vasoattivi secreti dall'endotelio leso [22]. La loro frequenza e l'importanza della sintomatologia indotta sarebbero direttamente proporzionale al loro rapido e massivo transito nel sistema arterioso, come potrebbe accadere appunto in pazienti portatori di pervietà del forame ovale.

Complicanze generali tardive

Trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare.—Rappresenta una evenienza rara, ma possibile, nel trattamento dei grossi tronchi venosi, di grosse perforanti o della crosse; quasi impossibile nel trattamento delle teleangectasie e delle vene reticolari.

Gonfiore locale, *ecchimosi e/o dolore nelle zone di iniezione, indurimenti, pomfi, vesciche ed eritemi*.—Complicanze possono, inoltre, comparire a causa del bendaggio elastocompressivo, come ad esempio la formazione di bolle nella zona a causa di un cerotto. Anche in questi casi, è bene consigliare al paziente di non esporsi ai raggi UV almeno per un paio di settimane dopo la scleroterapia.

Per i pazienti che hanno presentato sintomi neurologici in seguito a precedenti trattamenti di scleroterapia, tra cui l'emicrania, è indicato:

— allungare i tempi di permanenza del paziente sul lettino (Grado 2C);

— evitare l'iniezione di volumi consistenti di schiuma o, in alternativa, di passare alla scleroterapia con agenti liquidi (Grado 2C);

— evitare l'esecuzione di una manovra di Valsalva subito dopo l'iniezione (Grado 2C).

Complicanze gravi e rare della schiuma

In più, per la scleroterapia con schiuma, possono verificarsi le seguenti complicanze [23]:

— complicanze gravi: casi isolati di necrosi estese dei tessuti, trombosi venosa profonda distale (per lo più muscolare); casi isolati di ictus e attacco ischemico transitorio (*transient ischemic attack*, TIA). In letteratura sono stati descritti casi isolati di ictus o TIA [24, 25] correlati a embolismo paradosso [21, 26] da trombosi con insorgenza tardiva o ad embolismo gassoso paradosso con insorgenza rapida, quale specifica complicanza della scleroterapia con schiuma sclerosante [21]. È comunque molto importante considerare che tutti i pazienti con ictus a esordio precoce dopo scleroterapia con schiuma — verosimilmente imputabile all'embolia gassosa paradossa — hanno avuto un recupero completo o quasi [27];

— complicanze rare: TVP prossimale (casi molto rari), casi isolati di embolia polmonare, casi isolati di lesione del nervo motore, senso di costrizione toracica (molto raro), flebite superficiale (abbastanza rara).

Il consenso informato del paziente

Prima di intraprendere un qualsivoglia trattamento scleroterapico, si raccomanda di informare il paziente circa:

— l'esistenza di metodi di trattamento alternativi ed i loro pro e contro (Grado 1B);

— i dettagli della procedura scleroterapica e la gestione (Grado 1B) post trattamento;

— i rischi maggiori che si potrebbero verificare e gli eventuali eventi avversi che si potrebbero verificare con più frequenza (Grado 1B).

Per quanto riguarda il risultato sperato in seguito al trattamento scleroterapico, il paziente deve essere informato (Grado 1B):

— su quante probabilità ci sono di ottenerlo nonché quelle di una possibile recidiva;

— che potrebbero essere necessarie altre sedute di scleroterapia per raggiungere gli obiettivi previsti, specialmente nel trattamento dei grossi vasi;

— che l'uso dell'ecografo può sicuramente aiutare a prevenire una eventuale iniezione intra-arteriosa;

— che il paziente deve, in ogni caso, essere informato sull'eventuale scelta di utilizzare farmaci *off-label* da parte dell'operatore (Grado 1B);

— che, infine, potrebbe essere opportuno un follow-up a breve e medio termine [28].

Tecnica generale

L'esecuzione corretta della scleroterapia prevede un lungo apprendistato; le tecniche e tattiche possono essere diverse a seconda delle varie Scuole e derivano dalle Scuole classiche europee di Tournay, Sigg, Fegan [16, 19, 20].

Come già detto, è indispensabile verificare lo stato complessivo dell'albero venoso degli arti inferiori mediante un accurato studio eco-color-Doppler anatomico ed emodinamico al fine di individuare i flussi, gli eventuali deflussi e reflussi esistenti, le vene perforanti incontinenti, le anomalie emodinamiche ed anche eventuali interferenze tra macro e microcircolo, quali insufficienze significative di vasi di maggior calibro che potrebbero "nutrire" eventuali teleangectasie. Le iniezioni vengono praticate in più sedute distanziate tra loro da qualche giorno a poche settimane, e questo in base alla tecnica personale e alla metodica scelta. Non esiste, tuttavia, una standardizzazione della tecnica né delle concentrazioni e/o quantità di liquidi utile.

Comunque, il confronto tra le varie tecniche è stato valutato a più riprese dalla Cochrane Collaboration, ma i dati acquisiti non permettono di formulare una miglior efficacia dell'una sull'altra. Inoltre, è emerso che liquidi sclerosanti diversi produrrebbero lo stesso tipo di lesione sull'endotelio vasale, per cui il tipo di sclerosante non sembrerebbe influire più di tanto sui risultati della scleroterapia.

Esecuzione

Con il paziente in clinostatismo e dopo aver accuratamente disinfettato la cute, si procede alla scelta del vaso da trattare. Di solito vengono usate siringhe di vetro oppure monouso in plastica, con capacità da 1 cc (quelle da insulina) fino a quelle da 5 o 10 cc, con aghi da 12/15 mm e calibro variabile da 18 a 32 gauge a seconda della grandezza del vaso, della

EDITORIALE MINERVA MEDICA

viscosità dello sclerosante e delle abitudini dell'operatore. Per i vasi più grandi, alcuni utilizzano anche micro cateteri [8, 11] corti con aghi terminali a farfalla.

La tecnica d'iniezione non presenta particolari differenze tra i vari operatori e consiste, generalmente, nel ricercare accuratamente il vaso e introdurre l'ago nel suo lume mantenendo la siringa o il catetere parallelo alla cute.

Al fine di evitare iniezioni extravasali, è opportuno utilizzare, soprattutto nel trattamento delle teleangectasie e delle venule reticolari, la tecnica dell'*air-block* [8, 16], che consiste nel lasciare una minima quantità di aria all'interno del cono della siringa in modo che se l'ago fosse fuori vaso, la fuoriuscita dell'aria al momento dell'iniezione formerebbe un piccolo pomfo di enfisema sottocutaneo: questo semplice ma efficace accorgimento permetterebbe, così, di evitare lo stravaso del liquido sclerosante e la formazione di eventuali escare che non solo tendono a guarire lentamente, ma che spesso evolvono in cicatrici sicuramente poco estetiche. Per l'identificazione e la punzione di teleangiectasie e di varici reticolari viene proposta la transilluminazione con luce laser [29].

Una volta sicuri di essere nel vaso, si pratica, lentamente e con volumi ridotti, l'iniezione dello sclerosante utilizzato che va ad agire, così, sull'endotelio vasale determinando un'endotelite reattiva con successiva esfoliazione dell'endotelio stesso e formazione dello *sclerus*.

Alcune metodiche prevedono l'uso, per i vasi di medio-grosso calibro, di fleborotoli o devices dedicati [30] da posizionare in maniera strategica sui punti di iniezione e/o lungo il decorso dei vasi su cui si interviene al fine di poter sfruttare, una volta compressi adeguatamente da una benda, il blocco momentaneo della circolazione sanguigna in loco, prolungare il tempo di contatto dello sclerosante con l'endotelio e ridurre il lavaggio operato dal sangue.

I fleborotoli sono utilizzati anche nel trattamento emodinamico conservativo ma vengono posizionati in un segmento limitato del vaso (compressione eccentrica) per non ostacolare il lavaggio e limitando, appunto, l'azione sclerosante al solo segmento trattato, con la prospettiva non indifferente di ottenere il risultato desiderato anche utilizzando una concentrazione più bassa dell'agente sclerosante [2].

Terapia compressiva

In generale, facendo riferimento alla concezione e allo schema classici, l'effetto meccanico della contenzione e della compressione, sia in tutti i casi di insufficienza venosa e/o linfatica che nella scleroterapia, è rappresentato dalla riduzione del calibro dei vasi con conseguente effetto Venturi e miglioramento della situazione di stasi anche a livello micro circolatorio, se presente.[8, 31, 32]

Tale riduzione di calibro, infatti, è seguita da un aumento della velocità del flusso sanguigno e linfatico e conseguente riassorbimento dell'eventuale liquido interstiziale in eccesso; dal miglioramento dell'attività della pompa venosa, dalla riduzione del pool venoso degli arti inferiori, dall'avvicinamento delle valvole venose e dal collabimento dei vasi più piccoli [8].

Per molti autori, una corretta terapia sclerosante deve essere completata da una compressione immediata [3, 8, 9] grazie alla quale, con il collabimento del vaso trattato, viene allontanato il sangue dal suo lume realizzando, di conseguenza, una efficace prevenzione sia delle recidive che delle complicanze emo-trombotiche e delle discromie.

Tale compressione può essere esercitata dapprima manualmente, poi continuata con presidi di compressione concentrica ed eccentrica. Quest'ultima è realizzata con l'apposizione, sui punti di iniezione, di tamponi di ovatta o garza. Un criterio oggettivo da seguire nella loro preparazione prevede l'uso di tamponi di spessore e consistenza via via maggiore a seconda del crescere del calibro e della profondità della vena. Sono pertanto diffusamente adoperati, secondo l'esperienza di ogni singolo operatore, batuffoli compressi di cotone di Germania o simili (fleborotoli di Bassi), resi più consistenti dall'inserimento in essi di un nucleo di materiale rigido. Anche i punti di fuga dei reflussi possono essere se-

MINERVA MEDICA

lettivamente compressi con presidi presenti in commercio ed usati, nel controllo emostatico, come medicazioni adesive munite di espansori ad insufflazione [3].

Non c'è unanimità di vedute sull'opportunità o meno di usare una compressione permanente nel trattamento delle teleangectasie e vene reticolari di piccolo calibro [31], e neppure sui tempi di durata ed entità della compressione. Noi consigliamo vivamente l'uso della compressione anche in questi casi [8, 9].

È necessario, invece, applicare una compressione concentrica realizzabile sotto forma di un bendaggio elastocompressivo nella sclerosi dei vasi di maggior calibro [31, 32]. Si possono utilizzare bende mono o bi-estensive ad allungamento medio, partendo dalla pianta del piede e comprendendo la caviglia, dove la compressione deve essere maggiore per poi ridursi man mano che si sale sull'arto. Il bendaggio potrà essere a spire regolari, a srotolamento spontaneo o "a otto", e deve proseguire verso l'alto fino a comprendere tutti i punti di iniezione.

Dopo almeno 6-12 ore dall'applicazione, il bendaggio può essere rimosso e il paziente dovrà indossare una calza elastica a compressione graduata adeguata al tipo di trattamento ricevuto e almeno di 15-21 mmHg, pur comunque non potendosi del tutto codificare una scelta del tipo di tutore e della compressione.

Nel trattamento emodinamico conservativo sono, invece, previste solo compressioni eccentriche che, però, non inglobino vene tributarie di lavaggio, e questo per limitare l'estensione dello *sclerus*: la sclerosi deve, infatti, essere mirata e compresa tra due lavaggi e due valvole [2, 12].

Tutti gli autori considerano importante, invece, esortare il paziente a camminare sia immediatamente dopo il trattamento che nei giorni seguenti al fine di ridurre la stasi e prevenire le complicanze trombotiche.

È consigliabile, infine, prescrivere l'applicazione giornaliera di una pomata a base di eparinoidi che permetta il rapido riassorbimento di eventuali microtrombi e/o ecchimosi.

Bibliografia

1. Rabe E, Breu FX, Cavezzi A, Coleridge Smith P, Frullini A, Gillet JL, *et al.*; Guideline Group. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. Phlebology 2014;29:338-54.
2. 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.
3. Ferrara F. Terapia sclerosante ed elastocompressiva delle flebopatie. Padova: Piccin; 2009.
4. 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.
5. Bernardini E, Piccioli R, De Rango P, Bisacci C, Pagliuca V, Bisacci R. Development of primary superficial venous insufficiency: the ascending theory. observational and hemodynamic data from a 9-year experience. Ann Vasc Surg 2010;24:709-20.
6. Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V, Stansby G. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices._Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD005624.
7. Rigby KA, Palfreyman SJ, Beverley C, Michaels JA. Surgery *versus* sclerotherapy for the treatment of varicose veins._Cochrane Database Syst Rev 2004;(4): CD004980.
8. Genovese G, Bernardini E, Giorio L, Bisacci R. La terapia delle teleangectasie. In: Mancini S. Trattato di flebologia e linfologia. UTET; 2001. p. 731-8.
9. Genovese G, Spinelli GM, Giorio L, Bisacci R. L'esame clinico delle teleangectasie. In: Mancini S. Trattato di flebologia e linfologia. UTET; 2001. p. 723-9.
10. Schuller-Petroviβ S, Pavloviβ 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.
11. Cavezzi A, Tessari L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter versus direct injection. Phlebology 2009;24:247-51.
12. Bernardini E, Piccioli R, De Rango P, Bisacci C, Pagliuca V, Bisacci R. Ambulatory and Haemodinamic treatment of venous insufficiency by ultrasound-guided sclerotherapy: 14 years results. Phlebologie 2007;36:186-95.
13. De Roos KP, Groen L, Leenders AC. Foam sclerotherapy: investigating the need for sterile air. Dermatol Surg 2011;37:1119-24.
14. 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.
15. Bergan JJ, Weiss RA and Goldman MP.: Extensive tissue necrosis following high concentration sclerotherapy for varicose veins. Dermatol Surg 2000;26:535-42.
16. Sigg K. Varizen, Ulcus cruris und Thrombose. Berlin: Springer Verlag; 1976.
17. Goldman MP, Sadick NS, Weiss RA. Cutaneous necrosis, telangiectatic matting and hyperpigmentation following sclerotherapy: etiology, prevention and treatment. Dermatol Surg 1995;21:19-29.
18. Scultetus AH, Villavicencio JL, Kao TC, Gillespie DL, Ketron GD, Iafrati MD, *et al.* Microthrombectomy reduces postsclerotherapy pigmentation: multicenter randomized trial. J Vasc Surg 2003;38:896-903.
19. Tournay R. La sclérose des varices. Fourth edition. Paris: Expansion Scientifique Française; 1985.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

20. Fegan R. Varicose veins: compression sclerotherapy. London: Heinemann medical; 1967.
21. Parsi K. Venous gas embolism during foam sclerotherapy of saphenous veins despite recommended treatment modifications. Phlebology 2011;26:140-7.
22. 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.
23. Cavezzi A, Parsi K. Complications of foam sclerotherapy. Phlebology 2012;27(Suppl 1):46-51.
24. Morrison N, Cavezzi A, Bergan J, Partsch H. Regarding "stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy". J Vasc Surg 2006;44:224-5.
25. Sarvananthan T, Shepherd AC, Willenberg T, Davies AH. Neurological complications of sclerotherapy for varicose veins. J Vasc Surg 2012;55:243-51.
26. Parsi K. Paradoxical embolism, stroke and sclerotherapy. Phlebology 2012;27:147-67.
27. Van der Plas JPL, Lambers JC, van Wersch JW, Koehler PJ. Reversible ischaemic neurological deficit after sclerotherapy of varicose veins. Lancet 1994;343:428.
28. De Maeseneer M, Pichot O, Cavezzi A, Earnshaw J, van Rij A, Lurie F, *et al.* Union International de Phlebologie. 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.
29. Apperti M, Furino F, Sellitti A, Quarto G. The use of transillumination as a rational approach to sclerotherapy and endovascular laser ablation of varices. Results in the use of an original instrument. Ann It Chir 2016;4:396-9.
30. Ferrara F, Ferrara G, Furino E, Ebner H, Quarto G. A new strategy in sclerotherapy of varicose veins. Ann It Chir 2016;4:381-5.
31. 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.
32. Weiss RA, Sadick NS, Goldman MP, Weiss MA. Post-sclerotherapy compression: controlled comparative study of duration of compression and its effects on clinical outcome. Dermatol Surg 1999;25:105-8.
33. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B *et al*. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. Chest 2006;129:174-81.

Letture consigliate

— Beckitt T, Elstone A, Ashley S. Air *versus* physiological gas for ultrasound guided foam sclerotherapy treatment of varicose veins. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;42:115-9.
— 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.
— Coleridge Smith P. Sclerotherapy and foam sclerotherapy for varicose veins. Phlebology 2009;24:260-9.
— Ferrara F, Ferrara G. Les télangiectasies symptomatiques: évaluation et traitement. Phlébologie 2015;1:68.
— 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.
— Goldman MP.: My sclerotherapy technique for teleangiectasia and reticular vein. Dermatol Surg 2010;36(Suppl 2):1040-5.
— Guex JJ. Complications of sclerotherapy: an update. Dermatol Surg 2010;36:1056-63.
— Hamel-Desnos C, Allaert FA. Liquid versus foam sclerotherapy. Phlebology 2009;24:240-6.
— Hessel G, Breu FX, Kuschmann A, Hartmann K, Salomon N. Sclerotherapy using air- or CO_2-O_2-foam: Post-approval study. Phlebologie 2012;41:77-88.
— Izzo M. Incidenti e complicazioni della scleroterapia. In: Mariani F, Mancini S, editors. Scleroterapia. Second edition. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2006. p. 167-71.
— Leslie-Mazwi TM, Avery LL, Sims JR.: Intra-arterial air thrombogenesis after cerebral air embolism complicating lower extremity sclerotherapy. Neurocrit Care 2009;11:97-100.
— 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.
— Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. Multiple smalldose injections can reduce the passage of sclerosant foam into deep veins during foam sclerotherapy for varicose veins. Eur J Endovasc Surg 2008;37:343-8.

MINERVA MEDICA

6. Terapia chirurgica della malattia venosa cronica

Premessa metodologica

La metodologia seguita in questo capitolo è quella dell'ACC-AHA adottata dalla SICVE per altre Linee Guida (Lanza G, Bignamini A, Ricci S. Metodologia. Linee Guida SICVE. It J Vasc Endovasc Surg 2015;22(3 Suppl 2):3-12).

6.1. Chirurgia delle varici degli arti inferiori

La prevalenza attuale delle varici 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 nel 10-33% delle donne e nel 10-20% dei maschi adulti. 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 verso il 27-53% in loro assenza. La malattia varicosa colpisce prevalentemente il sesso femminile fino alla quinta-sesta decade, successivamente non si notano significative differenza fra i sessi. 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. 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 malattia varicosa rispetto a soggetti di peso normale. Per quanto concerne la localizzazione anatomica, 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 a un prolungato ortostatismo, si associno con maggiore prevalenza di varici anche se una tale correlazione è estremamente difficile da dimostrare sul piano statistico. L'ipertensione, il fumo di sigaretta, la stipsi non si sono rivelati fattori di rischio statisticamente significativi e correlabili alla patologia varicosa.

L'edema e la comparsa di lesioni trofiche, l'iperpigmentazione e l'eczema, 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 dermopatie. 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 ultrasettantenni. 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.

Lo scopo della chirurgia 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'insufficienza venosa cronica. Il paziente operato necessita per questo motivo di controlli clinici e strumentali nel tempo.

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

La terapia compressiva è un metodo efficace per la gestione dei sintomi correlati alla malattia varicosa, ma non risolve la causa del reflusso. Quando i pazienti hanno una fonte correggibile di reflusso un trattamento invasivo dovrebbe sempre essere offerto.

Dopo un trattamento interventistico, si consiglia sempre l'uso di un mezzo di compressione nel periodo postoperatorio, anche perché riduce la sintomatologia dolorosa. Il grado di compressione e la durata sono a discrezione del giudizio clinico del medico curante.

EDITORIALE MINERVA MEDICA

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 lo stripping può essere lungo (con asportazione della grande safena dallo sbocco safenico in femorale, fino al malleolo tibiale), medio (dallo sbocco al terzo medio di gamba), corto (dallo sbocco al terzo superiore di gamba), e ultracorto (dallo sbocco 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 e alla crossectomia da sola o associata alla scleroterapia. Nei loro riguardi lo stripping si è dimostrato più efficace e valido in molti studi clinici sino agli anni '90, soprattutto in un follow-up a lungo termine. Oggi è da considerarsi una tecnica alternativa alle moderne procedure obliterative endovascolari come emerso da review sistematiche e meta-analisi [1-4]. L'asportazione dei tronchi safenici infine può essere associata alle varicectomie di coscia e/o di gamba e alla sezione/legatura delle perforanti insufficienti, completando la finalità emodinamica anche attraverso l'exeresi di altre vie di reflusso.

Crossectomia

La crossectomia semplice consiste nella deconnessione safeno-femorale o safeno-poplitea, con legatura e sezione di tutte le collaterali dello sbocco. Essa realizza documentati risultati funzionali, ma è stata in passato considerata inferiore rispetto allo stripping nel trattamento delle varici. 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 [5-7]. A volte, infine, si tende a preservare i rami affluenti allo sbocco pur asportando la safena sottostante [8]. 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. La resezione e l'ablazione per via endoscopica di varicosità, mediante elettroresettore venoso e sonda luminosa idroresecante con soluzione tumescente, prospettata ormai da tempo come possibile avanzamento tecnico, non ha tuttavia risposto adeguatamente alle aspettative.

Chirurgia conservativa

La finalità della chirurgia conservativa è quella di trattare le varici, mantenendo una safena drenante e non più refluente: la direzione del flusso safenico potrà essere fisiologica oppure invertita e diretta verso la cosiddetta perforante di rientro. Anche queste tecniche conservative, per la cui realizzazione è assolutamente necessario lo studio preoperatorio con eco-color-Doppler, possono essere associate alla flebectomia secondo 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. È indispensabile a tale scopo la dimostrazione ecografica di cuspidi mobili e non atrofiche a livello della valvola terminale e/o preterminale 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. La valvuloplastica esterna della grande safena, a livello della valvola terminale

MINERVA MEDICA

e/o sub-terminale, può rappresentare una valida terapia del reflusso safenico in circa il 5% dei pazienti con insufficienza venosa cronica da incontinenza valvolare safeno-femorale.

Correzione emodinamica (CHIVA)

Questa chirurgia emodinamica può essere attuata con 2 modalità differenti, dette CHIVA 1 e CHIVA 2.

CHIVA 1.—Essa consiste nella deconnessione safeno-femorale con conservazione delle collaterali sbocco safenico 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 2.—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.

Gli interventi CHIVA, pur validati da studi randomizzati, rimangono limitati per numero e difficoltà di riproducibilità. La procedura CHIVA 2 comunque 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 sbocco safenico aperto.

Trattamenti endovascolari termoablativi

Le tecniche termoablative 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 termoablativa laser, nella stessa seduta in cui viene trattato il tronco safenico o successivamente in una seduta dedicata. Il meccanismo fisico con cui viene prodotto il danno termico [9] della parete venosa è differente per il laser e la radiofrequenza, ma nelle due procedure sono molti gli elementi in comune: 1) sono procedure endovascolari; 2) agiscono determinando un danno termico della parete venosa, che innesca il processo di flogosi parietale e quindi di sclerosi della vena trattata; 3) sono procedure eco-guidate; 4) sono procedure mini-invasive e non necessitano dell'esecuzione della crossectomia, nella maggior parte dei casi; 5) possono essere eseguite in anestesia locale con/senza tumescenza, praticata dallo stesso operatore che esegue la termoablazione, risultando molto adatte ad un trattamento realmente ambulatoriale; 6) il tasso di complicanze maggiori è modesto; 7) i risultati a distanza sono ottimali, con un tasso di occlusione del tronco safenico a 6 anni di follow-up molto alto, compreso tra il 90% e il 100%; 8) il decorso postoperatorio è poco doloroso e pertanto consente una efficace e rapida ripresa delle attività personali, sociali e lavorative; 9) determinano un miglioramento sia dei sintomi causati dalle varici, che della qualità della vita del paziente.

Trattamento con radiofrequenza

Attualmente sono disponibili due cateteri per radiofrequenza, il *closure fast (radiofrequency-powered segmental thermal obliteration*) e il RFiTT (*radiofrequency-induced thermotherapy*).

Trattamento con laser

Il materiale utilizzato per il laser endovenoso (*endovenous laser ablation*, EVLA) si è evoluto negli anni, passando da quello originario, un laser a diodi da 810 nm e fibra ottica di 600 micron a punta piatta [10] 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. La disponibilità di fibre ottiche di vario calibro permette di trattare qualsiasi vena varicosa; il costo del materiale monouso è inferiore a quello della radiofrequenza [11].

Dal confronto tra scleroterapia, chirurgia e tecniche termoablative, in uno studio randomizzato [12] 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. 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.

Entrambe le procedure termoablative endovascolari sono validate dalla letteratura scientifica internazionale e sono attualmente considerate tecniche alternative valide a un intervento tradizionale di crossectomia e safenectomia per stripping [13].

Chirurgia delle varici recidive

Le recidive possono essere determinate da diverse cause: 1) errori tecnici [14-16]; 2) errori tattici [17, 18]; 3) evoluzione della malattia varicosa, con comparsa di nuovi varici per dilatazione di vene preesistenti, o per neovascolarizzazione [19-22].

Per quanto riguarda la chirurgia classica, nello studio di van Rij' [23] il tasso cumulativo di recidive a 5 anni è stato del 51,7% e nello studio di Kostas [24] 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) ed EVLA, disponiamo di uno studio prospettico, che riporta un tasso di recidive a 5 anni del 27,4% per la RF [25] ed uno studio dell'Italian Endovenous Working Group (IEWG) riportante un tasso di recidiva del 6% a 36 mesi dopo EVLA [26]. Per quanto riguarda l'ablazione chimica, cioè la scleroterapia eco-guidata con schiuma, è riportato un tasso di ricanalizzazione a due anni del 36% [27].

Un accurato esame clinico associato ad una precisa indagine anamnestica dovranno essere integrati da una valutazione eco-color-Doppler estesa al sistema venoso profondo e delle perforanti [21, 22]. Nel sospetto di pregressa o concomitante patologia del sistema venoso profondo si renderà necessaria una diagnostica flebografica, angio-TC o RMN [28].

Le varici recidive possono essere trattate con chirurgia aperta, ablazione chimica, ablazione termica, embolizzazione di vene gonadiche e/o pelviche [29].

Il ruolo degli interventi di revisione a livello giunzionale, femorale o popliteo, da alcuni ancora difeso [30], è stato recentemente messo in discussione in considerazione delle difficoltà tecniche e delle elevata incidenza di complicanze [31]; i reinterventi a livello inguinale non possono definirsi definitivi, né completi.

L'introduzione della scleroterapia 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 scleroterapica rende tale tecnica particolarmente vantaggiosa [32, 33].

Il trattamento del solo *reservoir* varicoso, mediante multiple flebectomie, come suggerito già da alcuni anni [34, 35], o mediante ablazione termica, associate o meno a scleroterapia, rappresenta attualmente la linea di trattamento più impiegata [36-38].

Va ricordato come in presenza di reflussi gonadici o pelvici l'embolizzazione di questi territori conduca ad un significativo miglioramento di segni e sintomi [39].

6.2. Chirurgia delle vene perforanti

Ancora oggi l'esatto ruolo rivestito dalle perforanti incompetenti nella Insufficienza Venosa Cronica 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 [40-42]. L'introduzione negli anni '80 della SEPS (*subfascial endoscopic perforator vein surgery*) ha ridotto significativamente l'invasività del trattamento, riducendo parimenti il tasso di complicanze della ferita chirurgica [43-48]. Questa tecnica è stata poi progressivamente sostituita, in molti centri, da procedure basate sull'ablazione chimica [49] o termica [50-53]. 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 insufficienza venosa cronica.

Malgrado esistano diversi studi indicanti la SEPS come un metodo avente sicuri effetti benefici sui sintomi correlati all'insufficienza venosa cronica, risulta ancora difficile stabilire il ruolo della SEPS isolata, dal momento che nella maggior parte dei casi il trattamento è stato associato a chirurgia del sistema venoso superficiale [54]. In pazienti con varici è riportata l'assenza di vantaggi, ad un anno, nell'associazione della SEPS e della chirurgia superficiale. I principali parametri considerati sono stati dolore, recidiva varicosa e qualità della vita (*quality of life*, QOL). Per quanto riguarda i pazienti con insufficienza venosa cronica, una metanalisi mostra come la SEPS fornisca un indubbio beneficio nel breve periodo nei riguardi di guarigione dell'ulcera e delle sue recidive, e risulti inoltre sicura e con basso numero di complicanze [55]. Non disponiamo tuttavia al momento di studi riportanti risultati nel lungo periodo, eccezion fatta per studi retrospettivi di coorte [56-58]. Diversi studi mostrano infine come le perforanti possano riacquistare competenza a seguito di chirurgia isolata del sistema venoso superficiale, in un terzo dei casi rendendo pertanto inutile o forse dannoso un preliminare trattamento [43, 59-62]. Tale possibilità non si realizza in genere quando un reflusso venoso profondo sia associato [63]. In sintesi, gli elementi scientifici, di cui siamo in possesso, non supportano un'eventuale associazione di trattamento delle perforanti, sia in termini di chirurgia aperta che ablativa, associato alla chirurgia varicosa in pazienti in classe CEAP C_2. Nei pazienti con CEAP (C_3-C_6), ed in particolare nei pazienti C_6, un trattamento delle perforanti può essere indicato quando il trattamento delle varici 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 un consenso unanime su quale tecnica sia preferibile, per trattare le perforanti incompetenti (SEPS, scleroterapia eco-guidata, ablazione termica), si suggerisce di trattare le stesse con tecniche meno invasive, in considerazione dell'alto tasso di recidive legato ad ogni trattamento.

Raccomandazione 6.2.1. Prima di una procedura chirurgica per varici degli arti inferiori è indicato un accurato studio mediante ultrasuoni (eco-color-Doppler) morfologico e funzionale delle vene superficiali e profonde, per individuare i segmenti venosi safenici e/o extrasafenici incontinenti da asportare o escludere [64]. (Classe IIa, Livello B)

Raccomandazione 6.2.2. Per le varici degli arti inferiori è indicato lo stripping radicale della safena interna/esterna in caso di incontinenza safenica e/o di varici extrasafeniche. In caso di safena interna incontinente è da preferire, se possibile, lo stripping corto fino sopra o sotto il ginocchio, associato o meno a varicectomie extrasafeniche. Qualora lo stripping radicale non sia possibile per motivi tecnici, è indicata la crossectomia safenica con varicectomie. (Classe IIa, Livello B)

Raccomandazione 6.2.3. Per le varici degli arti inferiori da incontinenza della safena, in alternativa allo stripping, in centri e con operatori con adeguata esperienza, in casi selezionati può essere indicato l'intervento ter-

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

moablativo, meno invasivo, mediante laser o radiofrequenza. (Classe IIa, Livello B)

Raccomandazione 6.2.4. Per le varici degli arti inferiori da incontinenza della safena, in alternativa allo stripping, in centri e con operatori con adeguata esperienza, in casi selezionati può essere indicato l'intervento di CHIVA, la valvuloplastica esterna safeno-femorale e/o legatura di perforanti, associato o meno a varicectomie. (Classe IIb, Livello C)

Raccomandazione 6.2.5. L'intervento di CHIVA non è indicato in caso di safena di calibro giudicato eccessivo alla coscia o aplasica/ipoplasica nel tratto sottostante all'origine delle collaterali. (Classe III, Livello C)

Raccomandazione 6.2.6. In caso di varici recidive asintomatiche degli arti inferiori è indicato il trattamento conservativo (terapia compressiva). In caso di varici recidive sintomatiche o particolarmente antiestetiche degli arti inferiori, dopo adeguata valutazione del sistema venoso profondo e superficiale mediante eco-color-Doppler, è indicato il trattamento mediante scleroterapia, qualora non sia presente un importante reflusso giunzionale dello sbocco, oppure il trattamento mediante chirurgia (crossectomia con varicectomie/stripping, o termoablazione), se è presente un importante reflusso dello sbocco safenico. (Classe IIb, Livello B)

6.3. Chirurgia del reflusso venoso profondo

Si definisce reflusso venoso profondo (RVP) un reflusso discontinuo gravitazionale ortostatico a carico del sistema venoso profondo (SVP). L'area anatomica 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 [65]: esso è riscontrabile nel 10% dei pazienti che presentano alterazioni cutanee ed ulcerazioni.

Il RVP può essere suddiviso in primitivo (EP), secondario (ES) e congenito (EC). La forma secondaria è la più rappresentata (60-85% dei pazienti); il tipo primitivo è meno comune ed è dovuto ad anomalie strutturali della parete venosa e delle valvole; il tipo congenito, caratterizzato dalla assenza delle valvole venose, è molto raro. Il reflusso, in ogni sua forma può essere associato ad un processo ostruttivo iliaco [66, 67].

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. Poiché il reflusso risulta associato in 2/3 dei casi a processo ostruttivo prossimale, questo dovrà essere trattato in prima istanza [68].

I pazienti candidati a chirurgia venosa profonda richiedono adeguate indagini preoperatorie per valutarne l'operabilità: l'eco-color-Doppler con eventuale *B-flow technology* [69], la flebografia (ascendente, transfemorale o transbrachiale, e discendente) [70], la pletismografia ad aria [71]. 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. Non esiste sfortunatamente una correlazione lineare tra risultati clinici ed emodinamici, per cui i sintomi e la severità dei segni clinici rappresentano, al momento, lo strumento migliore per determinare quali pazienti possano beneficiare della chirurgia del SVP.

Nei casi di RVP di tipo primitivo, l'elemento di prima a scelta è rappresentato dalla valvuloplastica interna [28]. 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 [72, 73]. Varianti quali la valvuloplastica esterna transparietale e transcomissurale [66, 74-76] e l'utilizzo di manicotti esterni creati per ridurre il diametro del lume [77-79] non hanno portato a risultati altrettanto soddisfacenti.

Nel RVP di tipo secondario la valvuloplastica è possibile solamente in rare occasioni a carico di nidi valvolari parzialmente danneggiati. Gli interventi di referenza sono pertan-

EDITORIALE MINERVA MEDICA

to rappresentati dalla trasposizione femorale, dal trapianto valvolato e dalla creazione di una neovalvola. Il trapianto e la trasposizione sono fattibili solo in un numero limitato di casi per problemi tecnici; 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 trasposizione e trapianto 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 [66, 72, 80-83]. Più promettenti sono i risultati relativi alla creazione di neovalvola, ma si tratta ancora di serie limitate e attribuibili a pochi gruppi di lavoro [84, 85].

La chirurgia del SVP richiede una adeguata terapia anticoagulante, che andrà protratta, in genere, per sei mesi. Non sono stati riportati, in oltre 50 anni di chirurgia del sistema venoso profondo, né mortalità, né complicanze maggiori e pertanto la chirurgia correttiva del reflusso venoso profondo può essere considerata una chirurgia sicura.

Raccomandazione 6.3.1. La chirurgia del sistema venoso profondo, per le correlate difficoltà tecniche e gestionali, è indicata solo in centri selezionati e con esperienza documentata, in pazienti selezionati e in caso di insuccesso con terapia medica conservativa.(Classe IIb, Livello C)

6.4. Chirurgia della malattia venosa pelvica

La malattia venosa pelvica (o varicocele pelvico, o sindrome da congestione pelvica) è un'alterazione circolatoria, peculiare del sesso femminile, caratterizzata da stasi del circolo venoso pelvico, correlata a reflusso venoso ovarico [86].

È riportata in letteratura una prevalenza compresa fra il 12% e il 34%, con frequenza maggiore nella fascia di età fra i 20 ed i 50 anni e nelle multipare [87-89]. Il varicocele pelvico viene identificato in circa il 50% dei casi di dolore pelvico cronico [86].

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 drena direttamente nella vena renale sinistra con un angolo di confluenza di circa 90° (situazione anatomica gravitazionale favorente il reflusso), rispetto a destra, dove la vena ovarica drena direttamente nella vena cava inferiore con un angolo di circa 45°, determinando una situazione anatomica antigravitaria antireflusso [87, 89]. 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 e ovarici. Un'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 tra l'arteria mesenterica superiore e l'aorta addominale, che causa un aumento del gradiente di pressione tra la vena renale sinistra e la vena cava inferiore, con conseguente formazione di varici pelviche. 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 [89-91]. 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. Questi shunt, a volte transitori come può accadere durante la gravidanza, possono diventare sede di un reflusso permanente. Quando il pavimento pelvico non impedisce il reflusso, la paziente presenta una sintomatolo-

EDITORIALE MINERVA MEDICA

gia pelvica e/o sintomi e segni d'insufficienza venosa dell'arto inferiore.

La sindrome da congestione pelvica si manifesta con una sintomatologia dolorosa che può essere correlata o meno alla ciclicità ormonale oppure può manifestarsi con una sindrome dolorosa in rapporto all'attività sessuale (dispareunia). Può insorgere 7-10 giorni prima delle mestruazioni o, più frequentemente, senza una precisa correlazione con le fasi del ciclo. 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. Nel caso di "sindrome dello 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.

Lo studio diagnostico comprende l'eco-color-Doppler, con la metodica transvaginale [88], l'angio-RM, l'angio-TC e la flebografia, che rappresenta ancora il *gold standard*, potendo evidenziare anche reflussi di lieve entità e consente, nella stessa seduta, i trattamenti operativi endovascolari [39, 87, 89].

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.

La terapia medica va considerato il trattamento di prima scelta mediante l'utilizzo di analgesici (FANS e corticosteroidei), associati o meno a progestinici (ad azione anti estrogenica ed ovarico-soppressiva) quali il medrossiprogesterone acetato, e a flebotropi [92].

La terapia endovascolare, mediante 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.

La terapia chirurgica trova indicazioni solo in rari casi selezionati, che non hanno risposto ai precedenti trattamenti, ed ha come scopo l'interruzione del flusso venoso a carico della vena ovarica: viene effettuata con accesso laparotomico o laparoscopico.

Il trattamento delle sindromi da compressione vascolare (sindrome dello schiaccianoci e Sindrome di May-Thurner) può essere realizzata mediante chirurgia a cielo aperto o trattamento endovascolare con il posizionamento di stent.

Raccomandazione 6.4.1. In caso di malattia venosa pelvica o varicocele pelvico accertato è indicata la terapia medica mediante utilizzo di analgesici, progestinici e flebotonici. In caso di assenza o scarsità di risultati dalla terapia medica o in presenza di sintomatologia grave, o di sindrome da compressione vascolare, è indicato il trattamento interventistico, preferenzialmente di tipo chirurgico mini-invasivo e/o endovascolare. (Classe IIa, Livello B)

6.5. 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 [93, 94] Si ipotizza inoltre che la rapida ricanalizzazione del lume venoso colpito durante una trombosi venosa profonda (TVP) possa preservare la funzione valvolare venosa ed impedire i fenomeni emodinamici associati allo sviluppo della sindrome post-trombotica (SPT) [95]. Ciò vale in particolar modo quando la TVP colpisce i vasi iliaco-femorali, a più elevato rischio di sindrome post-trombotica. 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 SPT, delle recidive tromboemboliche) e rischi resta tuttora incerto; i principali determinanti di rischio sono quello emorragico, il rischio chirurgico, la

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

TABELLA I. — *Controindicazioni alla trombolisi farmacologica.*

Assolute	Relative
— Precedente ictus emorragico o recente accidente cerebrovascolare non emorragico	— Storia di pregresso accidente cerebrovascolare non emorragico con completo recupero
— Sanguinamento interno attivo	— Diatesi emorragica o uso in corso di anticoagulanti
— Neoplasia intracranica o recente trauma cranico	— Retinopatia emorragica
— Sospetta dissecazione aortica	— Malattia ulcerosa peptica attiva
— Intervento chirurgico recente (ultime 2 settimane)	— Trauma o intervento chirurgico da oltre 2 settimane
— PA>200/120 mmHg	— Ipertensione arteriosa severa >180/100 mmHg
— Allergia ai farmaci trombolitici	— Trattamenti fibrinolitici ripetuti
— Gravidanza	

PA: pressione arteriosa

complessità tecnica, alcune complicazioni non emorragiche. Vanno anche presi in considerazione 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 riperfusiva a casi selezionati [93, 94]. La trombolisi regionale con catetere sembra particolarmente promettente sia in termini di efficacia, sia di sicurezza [96, 97]. 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'rtPA 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 [98]. L'urochinasi è stata usata a dosi variabili dal 700 a 4000 UI/kg/h per una durata variabile da alcune ore a 2-7 giorni, da sola o in associazione all'eparina. Dosi inferiori alle 2000 UI/kg/h sembrano sufficientemente efficaci e con minor rischio emorragico. L'rtPA è stato utilizzato a dosi variabili fra 50 e 150 mg complessivi, da poche ore ad alcuni giorni, quasi sempre associato ad eparina non frazionata (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, o la riduzione dei valori del fibrinogeno di circa il 50% a 4 ore. 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 I 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 dal 58% all'84%. 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 [94, 99, 100]. 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

EDITORIALE MINERVA MEDICA

iliaco-femorali, sintomatologia presente da meno di due settimane, assenza di significative comorbilità (pazienti giovani), aspettativa di vita maggiore di un anno. 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 (Tabella I).

Raccomandazione 6.5.1. In casi selezionati di Trombosi Venosa Profonda iliaco-femorale, ritenuta particolarmente a rischio di complicanze, quali gangrena venosa incipiente o ingravescente, può essere indicata in centri con documentata esperienza la terapia riperfusiva mediante trombolisi regionale con catetere o mediante trombectomia chirurgica, seguita da terapia anticoagulante orale a dosaggio terapeutico per almeno tre mesi e successivamente per un periodo scelto, valutando i rischi emorragici del paziente e i benefici in termini di rivascolarizzazione della trombosi. (Classe IIb, Livello C)

6.6. Trattamento delle ostruzioni croniche femoro-iliaco-cavali

Si farà riferimento al trattamento mediante PTA e stenting solo di questi segmenti venosi dal momento che attualmente non è ancora possibile valutare l'attendibilità reale di altri usi generalmente accettati come le ostruzioni del deflusso venoso negli accessi dialitici, la sindrome della vena cava superiore, la Sindrome di Budd-Chiari, o le stenosi associate a cateteri venosi centrali o pacemaker transvenosi. In questi casi, infatti, le esperienze sono solo aneddotiche e numericamente molto contenute.

Le ostruzioni degli assi venosi femoro-iliaco-cavali causano ipertensione venosa cronica e alte pressioni venose nei tessuti periferici al sito di ostruzione, che determinano alterazioni infiammatorie e possono essere una delle principali cause di disabilità fisica e di dolore cronico. L'ipertensione venosa cronica determina dolore delle estremità, della vulva, del bacino, del segmento vertebrale lombo-sacrale durante il movimento o anche a riposo e, occasionalmente, durante i rapporti sessuali. L'edema degli arti inferiori e/o il linfedema secondario possono ridurre l'attività fisica e predispongono il paziente a celluliti ricorrenti degli arti, con conseguenti alterazioni cutanee infiammatorie, dermatite da stasi, sino alle ulcere venose.

La sindrome post-trombotica è la sequela a lungo termine più grave della trombosi venosa profonda irrisolta in questi distretti e si verifica nel 20-50% dei pazienti trattati con soli anticoagulanti. L'ostruzione venosa residua dopo ricanalizzazione incompleta comporta inoltre un rischio molto più elevato di TVP recidivante.

La gestione medica, che comprende l'elevazione degli arti, la compressione con dispositivi elastici o anelastici, le pompe di compressione, gli analgesici e l'anticoagulazione, non serve comunque per correggere l'ipertensione venosa cronica e il conseguente danno tissutale a lungo termine.

L'impiego dell'angioplastica e stenting nelle ostruzioni alte, nel corso degli ultimi 20 anni si è rivelata come la tecnica di scelta per la maggior parte dei pazienti gravemente sintomatici, dal momento che il mantenimento della pervietà venosa è il vero obiettivo finale. Il trattamento chirurgico *open* come il bypass femoro-femorale o femoro-cavale, che un tempo era l'unica opzione per questi pazienti, ora è visto come la procedura di ripiego, nei casi in cui le procedure endovascolari non siano possibili o siano fallite. La preferenza a procedure endovascolari è dovuta a tassi di successo clinico alti e a complicanze rare con, il più delle volte, un notevole miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Raju ha presentato nel 2011 [101], presso la Società di Chirurgia Vascolare Americana, e pubblicato nel 2013, i risultati di circa 1500 pazienti trattati con PTA/stenting: pervietà del 90-100% per l'ostruzione non trombotica e 74-89% per l'ostruzione post-trombotica, a 3 e 5 anni dal trattamento. Egli ha riferito, altresì, un miglioramento della sintomatologia dolorosa nell'86-94%, riduzione stabile dell'edema dal

EDITORIALE MINERVA MEDICA

66% all'89% dei casi, guarigione delle ulcere attorno al 58-89%. Si è ottenuto un successo procedurale di ricanalizzazione completa tra l'83% e il 95%, senza alcun decesso per embolia, con complicanze nel sito di accesso o complicanze polmonari inferiori all'1% dei pazienti e sanguinamenti, tali da richiedere una trasfusione, estremamente rari.

Raccomandazione 6.6.1. L'angioplastica con palloncino e stenting è indicata per il trattamento delle ostruzioni venose femorali non trombotiche (compressive) e iliache post-trombotiche in pazienti con dolore degli arti inferiori o presenza di edema imponente, che non recede con la terapia compressiva e che pregiudica la QOL, oppure in soggetti con ulcere venose attive o incipienti degli arti inferiori. (Classe IIb, Livello B)

Raccomandazione 6.6.2. L'angioplastica con palloncino e stenting è indicata per il trattamento delle ostruzioni venose non trombotiche e post-trombotiche della vena cava inferiore in pazienti con dolore degli arti inferiori o presenza di edema imponente, che non recede con la terapia compressiva e che pregiudica la QOL dei pazienti oppure in soggetti con ulcere venose attive o incipienti degli arti inferiori. (Classe IIb, Livello C)

6.7. Posizionamento di un filtro cavale

Il posizionamento di un filtro cavale prevede una diagnosi accertata di trombosi venosa profonda (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 sindrome post-trombotica (SPT) [102-104]. Inoltre, pur riducendo il rischio di embolia polmonare (EP), un filtro cavale non lo elimina completamente (fonti emboligene possono provenire 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 alle seguenti complicanze: perforazione della vena cava, prevalentemente asintomatica e senza conseguenze cliniche; migrazione del filtro, rara ma potenzialmente temibile per le eventuali complicazioni cardiache.

Tabella II. — *Indicazioni al posizionamento di un filtro cavale.*

Indicazioni
— TVP prossimale o EP di recente insorgenza, da sottoporre a trombolisi meccanica
— Controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante, permanente o transitoria
— Complicazioni, anche temporanee della terapia anticoagulante
— Inefficacia (EP ricorrenti e/o progressione della TVP) di terapia anticoagulante ben condotta
— Paziente sottoposto a PEA polmonare per ipertensione polmonare cronica tromboembolica

TVP: trombosi venosa profonda; EP: embolia polmonare; PEA: endoarteriectomia polmonare.

Le indicazioni comunemente accettate al posizionamento di un filtro cavale sono riassunte nella Tabella II [94, 105]. Altre possibili indicazioni (*e.g.* malattia tromboembolica (TEV) con ridotta riserva cardio-polmonare, 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

MINERVA MEDICA

modificare la durata della concomitante terapia anticoagulante, nei casi in cui questa possa essere nuovamente somministrata.

Raccomandazione 6.7.1. Il posizionamento di un filtro cavale può essere indicato in presenza di inefficacia o impossibilità della terapia anticoagulante e in caso di storia pregressa di TEV e programma di intervento chirurgico addomino-pelvico, di donna gravida con TVP prossimale e rischio embolico al parto, di paziente politraumatizzato. In paziente ad alto rischio tromboembolico e con severa ipertensione polmonare scarsamente compensata, o con trombo flottante in cava, l'indicazione al posizionamento di filtro cavale va valutata nel singolo caso considerando i rischi-benefici della procedura. (Classe IIb, Livello C).

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. Leopardi D, Hoggan BL, Fitridge RA, Woodruff PW, Maddern GJ. Systematic review of treatments for varicose veins. Ann Vasc Surg 2009;23:264-76.
4. Stenger D, Hartmann M. High ligation and vein stripping. The classic procedure. Hautarzt 2012;63:616-21.
5. Genovese G, Furino E, Quarto G. Superficial epigastric vein sparing in the saphenous-femoral crossectomy or in the closures of the saphena magna. Ann Ital Chir 2015;86:383-5.
6. Mariani F, Bucalossi M. Selective crossectomy of the great saphenous vein: results at five years. Acta Phlebol 2008;9:5-10.
7. Cestaro G, Furino E, Solimeno G, Gentile M, Benassai G, Massa S, Quarto G. The role of superficial epigastric vein sparing in the treatment of chronic venous disease: A retrospective study. Acta Phlebol, 2015; 15(3): 143-7.
8. Apperti M, Furino E, Sellitti A, Quarto G. The use of transillumination as a rational approach to sclerotherapy and endovascular laser ablation of varices. Results in the use of an original instrument. Ann Ital Chir 2016;87:396-399.
9. Casoni P, Lefebvre-Vilardebo M, Villa F, Corona P. Great saphenous vein surgery without crossectomy. J Vasc Surg 2013;58:173-8.
10. Min RJ, Navarro L, Bonè C. Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins, preliminary observations using an 810 nm diode laser. Dermatol Surg 2001;27:117-22.
11. Quarto G, Solimeno G, Furino E, Sivero L, Bucci L, Massa S, Benassai G, Apperti M. "Difficult-to treat" ulcers management: use of pulse dose radiofrequency. Ann Ital Chir. 2013 Mar-Apr;84(2):225-8.
12. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklof B. Randomizing 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
13. Quarto G, Amato B, Giani U, Benassai G, Gallinoro E, Apperti M, Furino E. Comparison of traditional surgery and laser treatment of incontinent great saphenous vein. Results of a meta-Analysis. Ann Ital Chir. 2016;87:61-7.
14. Blomgren L, Johansson G, Dahlberg-Akerman A, Norén A, Brundin C, Nordström E, *et al*. Recurrent varicose veins: Incidence, risk factors and groin anatomy. Eur J Vasc Endovasc Surg 2004;27:269-74.
15. Allaf N, Welch M. Recurrent varicose veins: inadequate surgery remains a problem. Phlebology 2005;20:138-40.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Jones L, Braithwaite BD, Selwyn D, Cooke S, Earnshaw JJ. Neo-vascularisation 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.
20. Glass GM. Prevention of saphenofemoral and sapheno popliteal recurrence of varicose veins by forming apartition to contain neo-vascularisation. Phlebology 1998;18:494-8.
21. 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.
22. Geier B, Olbrich S, Barbera L, Stucker 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.
23. 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.
24. 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.
25. Hinchliffe RJ, Uhbi J, Beech A, EllisonJ, 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, *et al*. The care of patients with varicose veins

and associated chronic venous diseases: Cli - nical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg 2011;53:2S-48S.
30. Frings N, Nelle A, Tran P, 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.
31. Hayden A, Holdsworth J. Complications following re-exploration of the groin for recurrent varicose veins. Ann R Coll Surg Engl 2001;83:272-3.
32. O'Hare JL, Parkin D, Vandenbroeck CP, Earnshaw JJ. Midterm results of ultrasound guided foam sclerotherapy for complicated and uncomplicated varicose veins. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008; 36:109-13
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. van Groenendael L, van der Vliet A, Flinkenflögel L, Roovers EA, van Sterkenburg SMM, Reijnen MMPJ. Treatment of recurrent varicose veins of the great saphenous vein by conventional surgery and endovenous laser. J Vasc Surg 2009;50:1106-13.
37. 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.
38. 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.
39. Asciutto G, Asciutto KC, Mumme A, Geier B. Pelvic Venous Incompetence: Reflux Patterns and Treatment Results. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:381-6.
40. Linton RR. The communicating veins of the lower leg and the operative technic for their ligation Ann Surg 1938;107:582-93.
41. Cockett FB, Jones DE. The ankle blow-out syndrome; a new approach to the varicose ulcer problem. Lancet 1953;1:17-23.
42. Dodd H. The diagnosis and ligation of incompetent ankle perforating veins. Ann R Coll Surg Engl 1964;34:186-96.
43. Hauer G. Endoscopic subfascial discussion of perforating veins - preliminary report. Vasa 1985;14:59-61.
44. O'Donnell TJ Jr. Surgical treatment of incompetent perforating veins. In: Bergan JJ, Kistner RL. Atlas of Venous Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992. p. 111-24.
45. Gloviczki 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.
46. 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.
47. Bergan JJ, Murray J, Greason K. Subfascial endoscopic perforator vein surgery: a preliminary report. Ann Vasc Surg 1996;10:211-9.
48. Wittens CH, Pierik RG, van Urk H. The surgical tre- atment of incompetent perforating veins. Eur J Vasc Endovasc Surg 1995;9:19-23.
49. 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.
50. Whiteley MS, Holdstock JM, Price BA, Smith JJ, Gallagher TM. Radiofrequency ablations of refluixing great saphenous vein system, Giacomini veins, incompetent perforating veins using VNUS closure and TRLOP technique. Phlebology 2003;18:52.
51. Peden E, Lumsden A. Radiofrequency ablation of incompetent perforator veins. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther 2007;19:73-7.
52. Proebstle TM, Herdemann S. Early results and feasibility of incompetent perforator vein ablation by endovenous laser treatment. Dermatol Surg 2007;33:162-8.
53. 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.
54. 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.
55. Luebke T, Brunkwall J. Meta-analysis of subfascial endoscopic perforator vein surgery (SEPS) for chronic venous insufficiency. Phlebology 2009;24:8-16.
56. Tawes RL, Barron ML, Coello AA, Joyce DH, Kolvenbach R. Optimal therapy for advanced chronic venous insufficiency. J Vasc Surg 2003;37:545-51.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Blomgren L, Johansson G, Dahlberg-Akerman A, Thermaenius P, Bergqvist D. Changes in superficial and perforating vein reflux after varicose vein surgery. J Vasc Surg 2005;42:315-20.
62. Nelzén O, Fransson I. Swedish SEPS Study Group. Early results from a randomized trial of saphenous surgery with or without sub-fascial endoscopic perforator surgery in patients with a venous ulcer. Br J Surg 2011;98:495-500.
63. 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.
64. Kistner RL, Ferris EB, Randhawa G, Kamida C. A method of performing descending venography. J Vasc Surg 1986;4:464-8.
65. 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.
66. Neglén 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.
67. Raju S, Darcey R, Neglén P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. J Vasc Surg 2010;51:401-8

68. Sellitti A, Furino E, Nasto A, Di Filippo A, Sellitti ME, Apperti M, Quarto G. Role of the haemodynamic mapping in varicose vein surgery of lower limbs. Ann Ital Chir 2016;87:392-395.
69. 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.
70. Lugli M, Guerzoni S, Garofalo M, Smedile G, Maleti O. Neovalve construction in deep venous incompetence. J Vasc Surg 2009;49: 156-62.
71. Criado E, Farber MA, Marston WA, Daniel PF, Burnham CB, Keagy BA. The rule of air pletismography in the dia- gnosis of cheronic venous insufficiency. J Vasc Surg 1998;27 (4): 660-70.
72. 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.
73. 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
74. 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 2001;42:529-35.
75. 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.
76. Rosales A, Slagsvold CE, Kroese AJ, Stranden E, Risum O, Jorgensen JJ. External venous valvuloplasty (EVVp) in patients with primary chronic venous insufficiency (PVCI). Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;32:570-6.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Taheri SA, Heffner R, Bodd T, Pollack LH. Five years experience with vein valve transplant. World J Surg 1986;10:935-7.
81. Eriksson I, Almgren B. Surgical reconstruction of incompetent deep vein valves. Up J Med Sci 1988;93:139-43.
82. Sottiurai VS. Current surgical approaches to venous hypertension and valvular reflux. Int J Angiol 1996;5:49-54.
83. Perrin M. Reconstructive surgery for deep venous reflux. A report on 144 cases. Cardiovasc Surg 2000;8:246-55.
84. Plagnol P, Ciostek P, Grimaud Jp, Prokopowicz SC. Autogenous valve reconstruction technique for post-thrombotic reflux. Ann Vasc Surg 1999 May;13 (3): 339-42.
85. Maleti O, Lugli M. Neovalve construction in postthrombotic syndrome. J Vasc Surg 2006;43: 794-9.
86. Cura M, Cura A. What is the significante of ovarian vein reflux detected by computed tomography in patients with pelvic pain? Clinical Imaging 2009;33:306-310.
87. Nicholson T, Basile A. Pelvic Congestion Syndrome, Who Should We Treat and How? Tech Vasc Interventional Rad 2006;9:19-23.
88. Barros FS, Peres JMG, Zandonade E, Salles-Cunha SX, Monedero JL, Hilel ABS, Barbosa de Menezes AB, Barros DS. Evaluation of plevic vericose 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.
89. Rastogi N, Kabutey NK, Kim D. Incapaciting pelvic congestion syndrome in a patient with a history of May-Thurner syndrome and left ovarian vein embolization. Ann Vasc Surg 2012 Jul;26 (5): 7-11 e 732.
90. 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.
91. Scultetus AH, Villavicencio JL, Gillespie DL. The nutcracker syndrome: its role in the pelvic venous disorders. J Vasc Surg 2001 Nov;34 (5): 812-9.
92. Swanton S, Reginald P. Medical management of chronic pelvic pain: the evidence. Reviews in Gynaecological practice 2004. 4 (1):65-70.
93. Nicolaides A, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols 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.
94. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Golud 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 guide- lines. Chest 2012 Dec;142 (6): 1698-1704.
95. Quarto G, Genovese G, Apperti M, Amato B, Benassai G, Furino E. Is the fibroticparietal thickening a reliable parameter for diagnosing previous asymptomatic deep vein thrombosis? Ann Ital Chir, 2015; 86:427-31
96. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomized clinical trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002 Sep;24 (3): 209-14.
97. Enden T, Klow NE, Sandvik L, Slagsvold CE, Ghanima W, Hafsahl G, Holme PA, Holmen LO, Njaastad AM, Sandbaek G, Sandset PM. 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 Aug;7 (8): 1268-75.
98. Prandoni P. Prevention and treatment of venous thrombo-embolism with low-molecular-weight heparins: Clinical implications of the recent European guidelines. Thromb J 2008 Sep 9;6-13.
99. Juhan C, Haupert S, Miltgen G, Girard N, Dulac P. A New intra arterial rt-PA dosage regimen in peripheral arterial occlusion: bolus followed by continuous infusion. Thromb Haemost. 1991 May 6;65(5):635.
100. Comerota AJ, Grewal N, Martinez JT, Chen JT, Disalle R, Andrews L, Sepanski D, Assi Z. Postthrombotic morbidity correlates with residual thrombus following catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis. J Vasc Surg 2012 May;5 (5): 1547.
101. Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion.J Vasc Surg. 2013 Apr;57(4):1163-9.
102. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolim in patients with proximal deep-vein thrombosis. N engl J Med 1998 Feb 12;338 (7): 409-15.
103. Streiff MB. Vena cava filters: comprehensive review. Blood 2000 Jun 15;95 (12): 3669-77.
104. Fox MA, Kahn SR. Postthrombotic syndrome in relation to vena cava filter placement: a systematic review. J Vasc Interv Radiol 2008 Jul;19 (7): 981-5.
105. Garcia DA, Gould MK, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM. 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 Feb;141 (2): 227-77.

7. Linee guida sul linfedema periferico

In questi ultimi anni è in crescente aumento l'interesse per le linee guida. Il numero di *evidence-based guidelines* formulate per il linfedema periferico sono ancora relativamente poche, poco conosciute e quasi tutte in lingua inglese. Sono presenti alcuni documenti di consenso e *position statements* di società scientifiche nazionali e internazionali, rare raccolte di *best practice* e ancor più rari documenti di posizionamento su alcune specifiche terapie.

Il presente documento deriva anche dall'analisi, dal confronto e dalla rielaborazione delle linee guida, dei documenti di consenso, di posizionamento, di *best practice* e delle revisioni sistematiche prodotte, pubblicate e diffuse per il miglioramento della gestione e del trattamento del linfedema periferico degli arti [1-9].

Definire il grado di validità (*grading*) delle informazioni scientifiche poste alla base di una serie di raccomandazioni e chiarire quanta importanza si attribuisce alla loro applicazione costituisce uno dei caratteri distintivi del processo di produzione di linee guida basate sulle prove di efficacia. Con il lavoro svolto, avendo constatato una certa variabilità nell'uso del *grading* da parte dei vari gruppi di lavoro che hanno formulato i documenti da noi analizzati, abbiamo tentato una comparazione fra le varie metodologie utilizzate basandoci sull'esperienza degli esperti. In attesa che sia reso disponibile un sistema di *grading* unificato, standardizzato e condiviso riteniamo utile precisare che per esprimere il grado di validità delle informazioni scientifiche riportate ci siamo riferiti alle *Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines reported from an American College of Chest Physicians Task Force* [10] (Tabella I).

Questo sistema, molto semplice e intuitivo, ha come principale caratteristica il fatto che la forza delle raccomandazioni non si basa soltanto sul tipo di disegno di studio ma tiene conto anche di altri fattori quali le conoscenze del momento sulla malattia, la fattibilità, l'accettabilità e l'economicità degli interventi. Seguendo quanto consigliato dall'American College of Chest Physicians Task Force abbiamo proposto raccomandazioni di forza graduata senza un vincolo rigido tra forza delle raccomandazioni e livelli di evidenza.

Nel caso specifico del linfedema c'è un accordo unanime e un consenso diffuso a livello internazionale sul fatto che la patologia sia cronica, quindi inguaribile [i].

La patologia risulta generalmente degenerativa in assenza di una precoce, adeguata e competente terapia decongestiva che garantisca l'omeostasi angio-tessutale [11-13]. Nei documenti di consenso e nei *position papers* delle più accreditate Società e Associazioni Scientifiche Internazionali di Linfologia viene sottolineato e rimarcato, talvolta ripetutamente, che il *gold standard* terapeutico per la decongestione è il trattamento fisico conservativo complesso o combinato (*complex decongestive physiotherapy*, CDP) secondo Foldi [14] che per primo la formulò, o *combined physical therapy* (CPT) secondo la definizione dell'International Society of Lymphology, anche conosciuta come *complete or complex decongestive therapy* (CDT).

In questo documento sarà utilizzato l'acronimo CDP.

La CDP, essendo prevalentemente operatore-dipendente, richiede competenze e addestramento ("*a long training*" [15]), caratteristiche che si possono ricercare e trovare solamente in strutture sanitarie specialistiche competenti e dedicate [ii]. Purtroppo sul territo-

[i] Prestiamo attenzione al fatto che per gli anglosassoni il termine *incurable* significa inguaribile e non incurabile; significa, cioè, che non esiste una terapia risolutiva. Per noi incurabile significa che non esiste alcuna terapia possibile, e questo non si può e non si deve dire neppure per i malati terminali. Per gli anglosassoni la terapia è il *treatment o care* nel senso più ampio. È ancora diffusa tra i medici l'idea che, essendo la malattia inguaribile, non ci sia niente da fare.

[ii] Per "strutture sanitarie specialistiche competenti" si intende una struttura ospedaliera totalmente dedicata (clinica), un presidio che possieda un servizio specificatamente dedicato (ambulatorio o day hospital) o un centro ambulatoriale specificatamente e totalmente dedicato in cui vi sia un team accreditato di professionisti sanitari competenti, addestrati, esperti sulla diagnosi, sul trattamento e sulla presa in carico del malato con linfedema.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

TABELLA I. — *Livelli di prova e forza delle raccomandazioni secondo la Chest Physicians Task Force.*

Grado	Descrizione
1A	Forte raccomandazione, alta qualità delle prove con studi randomizzati controllati (RCT), i benefici superano nettamente i rischi, applicabile senza riserve alla maggior parte dei pazienti e nella maggior parte delle circostanze.
1B	Forte raccomandazione, moderata qualità delle prove, RCT con limitazioni, i benefici superano nettamente i rischi, applicabile senza riserve alla maggior parte dei pazienti e nella maggior parte delle circostanze.
1C	Forte raccomandazione, bassa qualità delle prove, studi osservazionali, molteplici studi descrittivi, studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro meta-analisi, i benefici superano nettamente i rischi, applicabile alla maggior parte dei pazienti e nella maggior parte delle circostanze, fino a quando diventa disponibile una qualità delle prove più elevate.
2A	Debole raccomandazione, alta qualità delle prove, i benefici si bilanciano appena con i rischi e con i fattori che possono o potrebbero pesare. La miglior condotta può essere diversa dipendendo dalle circostanze o dalle valutazioni del paziente.
2B	Debole raccomandazione, moderata qualità delle prove, i benefici si bilanciano appena con i rischi e con i fattori che possono o potrebbero pesare. La miglior condotta può essere diversa dipendendo dalle circostanze o dalle valutazioni del paziente.
2C	Debole raccomandazione, bassa o decisamente bassa qualità delle prove, incertezza nella valutazione dei benefici, rischi e fattori che possono o potrebbero pesare. Possono essere prese in considerazione alternative terapeutiche.

rio, non solo nazionale, queste strutture sono rarissime eccezioni. I malati con linfedema, ancora oggi, giungono spesso tardi alla diagnosi e, frequentemente, non vengono presi in carico mediante la stesura e l'implementazione di un progetto terapeutico definito anche progetto riabilitativo individuale (PRI) secondo quanto raccomandato nel 1998 dalle Linee Guida Ministeriali per le Attività Riabilitative [16], recepite immediatamente dalla Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione (SIMFeR). Per le malattie cronico-degenerative, come ad esempio il linfedema, il PRI prevede tre programmi terapeutici, quello a breve termine, quello a medio termine e quello a lungo termine che indicheremo rispettivamente con le sigle CDP1, CDP2 e CDP3. La CDP1 si identifica con il programma intensivo di decongestione, di durata variabile, che dovrebbe portare il paziente alla massima decongestione possibile e alla prescrizione dell'indumento elastico terapeutico; la CDP2 rappresenta un programma terapeutico decongestionante di stabilizzazione con sedute terapeutiche ravvicinate e con un costante controllo della risposta alla terapia decongestionante; la CDP3 rappresenta invece la vera e propria fase di mantenimento che, con sedute decongestive previste durante tutto l'anno, generalmente a cadenza quindicinale o mensile, data la cronicità del linfedema potrebbe durare per tutta la vita dell'individuo. Naturalmente i tre programmi terapeutici sono molto individuali, differenti da paziente a paziente e variano nello stesso paziente in relazione alle dinamiche proprie della patologia.

In realtà, i pazienti con linfedema, ancora di frequente, vengono sottoposti a singoli cicli monoterapici che risultano scarsamente efficaci, per nulla efficienti e fine a se stessi: in questo modo la progressione della malattia può divenire difficilmente arrestabile e la degenerazione tessutale, tipica della stasi linfatica protratta, diviene difficilmente reversibile. D'altro canto ancora oggi ci troviamo nelle condizioni di dover sottolineare con forza che la CDP non si identifica con il drenaggio linfatico manuale o con il bendaggio o con la pressoterapia o con la calza terapeutica, bensì con un approccio terapeutico e strategico allo stesso tempo, individuale, completo e dinamico.

La CDP necessariamente richiede la presa in carico del paziente. La CDP si identifica di fatto con un progetto terapeutico complesso, elaborato in relazione alle necessità dinamiche del paziente, formulato ed elaborato da un team linfologico sotto la guida di un medico specializzato [iii] (linfologo). Il progetto con i suoi diversi programmi sarà implementato dai

[iii] Il linfologo dovrebbe essere quel medico che, per la particolare formazione e per lo specifico training effettuato, diviene competente ed esperto nella diagnosi e nel trattamento del linfedema. In questa trattazione per essere sintetici abbiamo deciso di utilizzare questo termine per non ripetere medico esperto e competente nella diagnosi e nel trattamento del linfedema.

PROOF MINERVA MEDICA

professionisti del team divenuti competenti, esperti e accreditati dopo un sufficiente ed adeguato training di addestramento [iv].

Nelle poche linee guida *evidence-based* pubblicate, derivanti da studi analitici delle revisioni sistematiche effettuate e dall'analisi della Cochrane Library [17], risulta che la maggior parte delle questioni scientifiche inerenti il trattamento del linfedema cercano e trovano risposte in studi effettuati con basso livello di prova che portano a successive raccomandazioni con forza di basso grado, creando molta confusione anche su trattamenti di efficacia provata da tempo e oggi considerati il *gold standard* [18-21].

Considerando quanto espresso finora, il nostro gruppo di lavoro costituitosi per l'analisi dei documenti nazionali e internazionali pubblicati, propone le seguenti linee guida sulla gestione e sul trattamento del paziente con linfedema periferico degli arti, ponendo il grado A alla forza della raccomandazione per quell'approccio diagnostico, terapeutico e gestionale che, allo stato attuale delle conoscenze, viene indicato come il più efficace, accettato e confermato, in linea con il rapporto costi/benefici, secondo quanto emerge dalla revisione della letteratura.

Confermiamo fin d'ora che la diagnosi e il progetto terapeutico individuale per un paziente con linfedema sono assolutamente di pertinenza di un team specialistico competente, addestrato, esperto, accreditato o accreditabile nel management del linfedema, che operi in strutture sanitarie aventi un servizio ambulatoriale, un day hospital o il ricovero ad esso specificatamente dedicato [v].

Una parte introduttiva e descrittiva riguardante la fisiopatologia, la clinica e la diagnosi del linfedema precederà il corpo delle linee guida in cui verranno proposte le raccomandazioni in risposta ai quesiti clinici riguardanti il trattamento e la gestione del paziente affetto da linfedema.

[iv] I professionisti del team linfologico: medico, massoterapista/fisioterapista, infermiere, tecnico ortopedico, podologo, tecnico dell'elastocompressione e dell'elastocontenzione.

[v] ISL Consensus Document: "*Failure of CPT is confirmed only when intensive non-operative treatment in a clinic specializing in management of peripheral lymphedema and directed by an experienced clinical lymphologist has been unsuccessful*".

Definizione di linfedema

Il linfedema viene talvolta definito solamente come "*un edema ad elevata concentrazione proteica interstiziale*". Con questa definizione si rischia però di identificare il linfedema con un segno o un sintomo. In realtà per linfedema si deve intendere "*una condizione patologica che si manifesta con edema distrettuale ad elevata concentrazione proteica interstiziale, alterazioni degenerative dei tessuti connettivi della cute e del sottocute, frequente riduzione delle funzioni immunitarie e conseguente significativa incidenza di infezioni, interessanti generalmente, ma non in maniera esclusiva, i tessuti molli soprafasciali*" [12-14].

Nei linfedemi congeniti associati a malformazioni vascolari linfatiche o miste generalmente si osservano grossolane alterazioni tessutali distrettuali e/o sistemiche [22-24].

Il linfedema si associa a un'insufficienza linfatica di tipo meccanico caratterizzata da una riduzione della capacità di riassorbimento e di trasporto della linfa. Dal punto di vista fisiopatologico l'edema linfatico è definito un edema a bassa portata o a flusso ridotto [16].

Classificazione eziologica

Il linfedema si classifica in primario o congenito, e secondario o acquisito [14, 15, 22]. Il linfedema congenito è dovuto a cause intervenute prima della nascita, dal concepimento allo sviluppo embrio-fetale, mentre il linfedema acquisito è dovuto a cause cosiddette estrinseche intervenute a sviluppo embrio-fetale completato; le cause estrinseche sono considerate cause necessarie e sufficienti quando determinano la malattia in un organismo con sistema linfatico presumibilmente normale oppure sono considerate fattori scatenanti (*triggering factors*) quando smascherano una latente predisposizione costituzionale [26]. Tale predisposizione talvolta può essere evidenziata dalla linfoscintigrafia [27-29].

I linfedemi congeniti non necessariamente sono tutti genetici e non tutti i linfedemi genetici sono ereditari.

Il 20% circa dei linfedemi congeniti risulta-

MINERVA MEDICA

no ad oggi geneticamente determinati e alcuni di loro sono eredo-familiari quindi trasmissibili [22, 29-35]. I linfedemi congeniti familiari sono generalmente determinati da mutazioni genetiche autosomiche dominanti, ad espressività variabile. Per i pazienti cui è stato diagnosticato un linfedema primario può essere appropriato proporre una consulenza genetica e il test genetico. Questo risulta ancora più appropriato in bambini o ragazzi che manifestano un linfedema primario connatale o precoce [30, 31]. Oggi risultano più facilmente reperibili presso i laboratori di genetica alcuni test, per esempio per la malattia di Milroy, caratterizzata da una alterazione specifica del gene FLT4, responsabile della produzione del recettore 3 (una proteina) per il fattore di crescita dell'endotelio dei vasi. Altre alterazioni genetiche associate al linfedema sono quelle del gene FOXC2 e SOX18. Molte altre forme genetiche presumibilmente ereditarie in quanto familiari non possono ancora essere riconosciute dai test genetici finora a disposizione. Per quanto riguarda il linfedema primario tardivo la consulenza genetica va consigliata valutando caso per caso.

Nell'impossibilità di identificare una causa primaria o secondaria, necessaria e sufficiente, si può ragionevolmente utilizzare il termine di linfedema idiopatico per identificare un linfedema da causa comunque ancora sconosciuta, sia esso primario sia esso secondario [26].

In base all'età di esordio del linfedema, una vecchia classificazione prevedeva le definizioni di linfedema connatale, quando presente alla nascita, linfedema precoce quando compare nell'infanzia e nella giovinezza e linfedema tardivo quando compare in età adulta. Allo stato attuale, tale classificazione potrebbe avere solamente un significato anamnestico, in realtà permette di comprendere come la predisposizione congenita all'insufficienza linfatica, definita da Foldi "*insufficienza latente della riserva funzionale o della valvola di sicurezza*" [vi], possa rimanere celata per decenni o per tutta la vita ed essere magari evidenziata da cause estrinseche secondarie o *triggering factors* [26].

Nei linfedemi secondari, in particolare per le forme post-traumatiche e post-infettive, ma anche per quelle conseguenti a chirurgia oncologica e non (quando monolaterale), si può dimostrare linfoscintigraficamente una *predisposizione costituzionale* evidenziando un'alterazione del transito linfatico nell'arto controlaterale sano ancora non edematoso.

Patogenesi

Alla base di un edema periferico troviamo sempre un'insufficienza linfatica. Esistono due tipi di insufficienza linfatica: dinamica e meccanica. Nel caso dell'insufficienza linfatica dinamica è aumentata la formazione del fluido interstiziale per motivi extralinfatici e con un sistema linfatico perfettamente funzionante: è questo il caso, ad esempio, del flebolinfedema tipico della sindrome post-trombotica. Nel tempo, il flebolinfedema comporta un costante sovraccarico di lavoro per il sistema linfatico con conseguente danno funzionale dello stesso e comparsa di insufficienza linfatica di tipo misto. Nel caso di insufficienza linfatica meccanica *ab inizio*, la quantità della formazione del fluido interstiziale può risultare anche nella media, quindi normale, ma il sistema linfatico presenta una riduzione della normale capacità di riassorbimento e di trasporto (riduzione della riserva funzionale o valvola di sicurezza).

Epidemiologia

Non è facile raccogliere i dati epidemiologici inerenti la prevalenza e l'incidenza del linfedema. In Italia allo stato attuale non conosciamo con relativa precisione questi dati. L'Organizzazione Mondiale della Sanità riporta e stima in circa 140-250 milioni i casi di linfedema presenti nel mondo di cui circa la metà sarebbero le forme primarie, un quarto le forme secondarie ad intervento chirurgico per l'eradicazione di neoplasie maligne, un quarto le forme secondarie ad infestazione parassitaria e circa 30 milioni le forme cosiddette funzionali [34].

[vi] Secondo quanto definito dal Prof. Foldi, la riserva funzionale o valvola di sicurezza del sistema linfatico è rappresentata dalla "*capacità del sistema linfatico di incrementare la propria attività di riassorbimento e di trasporto in caso di aumento della produzione della linfa tessutale*", come ad esempio capita nel caso della sindrome post-trombotica per la permanente ipertensione venosa.

Stadiazione

La stadiazione del linfedema, proposta e ormai riconosciuta all'unanimità da tutte le società scientifiche e le associazioni internazionali di linfologia, prevede 4 stadi clinici:

— stadio O: assenza di edema clinicamente rilevabile in soggetti con riduzione della riserva funzionale linfatica (*e.g.* linfoadenectomia e/o radioterapia, consanguineità di soggetti con linfedema primario; l'esame linfoscintigrafico generalmente è positivo);

— stadio 1: presenza di edema, che nei primi tempi regredisce totalmente o parzialmente anche spontaneamente, senza terapia, con il riposo in posizione supina (generalmente notturno);

— stadio 2: presenza di edema permanente, che regredisce solo parzialmente con i trattamenti, caratterizzato dalla variabile ed individuale comparsa di degenerazione tessutale e neoproliferazione connettivale (riscontro con esami ECO, TAC, RMN); non sono rare le complicanze infettive, spesso recidivanti, dei tessuti molli dermo-ipodermici: erisipela, linfangite, cellulite;

— stadio 3: Edema e proliferazione tessutale che comporta alterazione del normale profilo anatomico, con scomparsa delle salienze ossee e tendinee, talvolta fino a gradi estremi definiti e descritti con il termine elefantiasi. Le complicanze infettive sono frequenti, spesso cronico-persistenti; altrettanto frequenti appaiono le complicanze distrofiche cutanee quali linfocisti, papillomatosi, verrucosi linfostatica fino alle ulcerazioni; molto più rare, ma descritte in letteratura, le complicanze degenerative neoplastiche (Sarcoma di Steward Treves).

Diagnosi

La diagnosi di linfedema è essenzialmente clinica, perfezionata e confermata dagli esami strumentali [10]. La valutazione linfologica iniziale prevede un'accurata e dettagliata anamnesi ed un attento esame clinico. La diagnosi può anche essere formulata da un medico opportunamente addestrato e competente a livello specialistico, dovrà poi essere confermata e perfezionata dal linfologo che, con il suo team, prenderà in carico il paziente.

L'anamnesi è un momento fondamentale; spesso è già di per sé diagnostica o quantomeno fortemente orientativa. Per le forme secondarie si indaga sulle possibili cause necessarie e sufficienti o su eventuali cause scatenanti o *triggering factors*. Per le forme primarie si indaga sulla presenza in famiglia di altri individui con linfedema.

L'esame clinico prevede i 4 momenti della semeiotica: fondamentali risultano l'ispezione e la palpazione; risultano talvolta utili la percussione e l'auscultazione sia del torace sia dell'addome nella ricerca di formazioni solide o di versamenti o nella valutazione della funzionalità respiratoria e intestinale (terapia attinica e chemioterapia spesso determinano un alterato transito intestinale).

Nel linfedema primario degli arti inferiori, spesso ad esordio acrale, risulta generalmente ma non sempre positivo il segno di Stemmer, un segno di fibrosi aderenziale (in caso di positività l'esaminatore, con le prime due dita della mano, non riesce a sollevare la cute dorsale della seconda falange del secondo dito del piede del malato). L'assenza di tale segno però non esclude a priori l'eventuale presenza di linfedema.

Generalmente, ma non sempre, nel linfedema primario l'edema tende a progredire in senso disto-prossimale mentre nel linfedema secondario tende a progredire in senso prossimo-distale.

Ispettivamente e palpatoriamente, possono osservarsi colorito cutaneo ceruleo-asfittico, termotatto negativo con cute fredda e sudaticcia, incremento della consistenza tissutale con un *segno della fovea* [vii] che, marcato e molle nei primi stadi, diviene duro e quasi negativo, se non attentamente ricercato, negli ultimi stadi. In caso di complicanze infettive il termotatto è positivo, il colorito cutaneo è eritemato-cianotico, la palpazione in sede di infiammazione è generalmente dolente; nelle

[vii] Fovea (in inglese *pitting*); con il termine segno della fovea ci si riferisce alla formazione, in seguito a digitopressione, di una fossetta o di una depressione transitoria. È un segno di tessuto edematoso; in genere risulta molle nell'edema di recente insorgenza; diviene sempre più consistente col passare del tempo.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

forme inveterate è possibile osservare alterazioni distrofiche cutanee, linfocisti, pachidermia, verrucosi, ulcerazioni e linforrea.

Tra gli esami strumentali a disposizione, la linfoscintigrafia viene considerata il *gold standard* diagnostico nel linfedema [35-39]; in realtà l'esame è molto specifico per lo studio del sistema linfatico ma non è altrettanto sensibile, con falsi positivi e falsi negativi, in assenza di una diffusa e unanime standardizzazione della metodica nel territorio. Consiste nell'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 il riassorbimento e il trasporto del tracciante radioattivo all'interno dei vasi linfatici. Una gamma camera capta il tracciante che, in un individuo normale, in circa 30 minuti risale fino alla radice dell'arto e talvolta oltre. Da un esame morfo-funzionale degli arti in esame (tempi di visualizzazione) è possibile stabilire il livello e il grado del deficit della capacità di riassorbimento e di trasporto del sistema linfatico. Segno linfoscintigrafico tipico è il *dermal back flow*, che evidenzia il ristagno di tracciante in corrispondenza della zona edematosa. Si auspica che tutti i servizi di Medicina Nucleare si allineino e si confrontino per effettuare una linfoscintigrafia quanto più standardizzata possibile, tenendo presente delle possibili variazioni tecnico-esecutive legate a specifiche richieste da parte del linfologo.

La linfoscintigrafia dovrebbe essere considerata un esame di secondo livello e come tale andrebbe richiesta dal linfologo. L'esame infatti non va prescritto in tutti i pazienti con linfedema e nella prescrizione va esplicitato il preciso quesito per il quale si intende trovare risposta con l'indagine. Questo anche e soprattutto al fine economico di risparmio della spesa sanitaria. Presso la Foldi Klinik, rinomata e riconosciuta clinica specializzata nel trattamento del linfedema e delle complicanze, l'accesso al ricovero avviene senza l'obbligo di richiesta della linfoscintigrafia. Il linfologo, generalmente per la forma congenita del linfedema e raramente per quella secondaria, potrà richiedere l'esame linfoscintigrafico per ottenere da esso informazioni utili non solo per il perfezionamento della diagnosi ma anche per la programmazione degli interventi terapeutici [40-42].

Raccomandazione 7.1. La linfoscintigrafia è un esame specifico per lo studio del sistema linfatico, non è un esame di primo livello e va prescritto, quando utile o necessario, dal medico specialista competente ed esperto nella diagnosi e nel trattamento del linfedema. (Grado 1B).

Nella valutazione strumentale del paziente con linfedema, l'ecografia ad alta risoluzione e l'eco-color-Doppler stanno acquistando nuovi spazi [43, 44]. Mentre per lo studio del paziente con flebopatia e arteriopatia il ruolo dell'ECD risulta ormai chiaro e insostituibile, per lo studio del paziente con linfedema risulta ancora in fase di continua revisione e aggiornamento. L'ecografia, in mani esperte, può fornire dati morfologici interessanti sia dei linfonodi sia soprattutto dei tessuti sopra e sotto-fasciali, misurandone le variazioni di spessore. Per le ridotte dimensioni dei vasi linfatici, rispetto alle vene e alle arterie, l'ecografia si rivolge preferibilmente allo studio dei tessuti molli superficiali in seno ai quali individua le eventuali linfoadenomegalie, l'aumento del volume interstiziale, i laghi linfatici, la fibrosi interstiziale e l'aumento del tessuto fibro-adiposo soprattutto se l'arto malato può essere comparato con l'arto controlaterale normale. L'accuratezza nello studio del sistema arterioso e venoso con l'eco-color-Doppler fa di questa metodica uno strumento complementare fondamentale nella gestione diagnostico-terapeutica e nel follow-up del paziente con linfedema.

In alcuni centri specializzati, e su specifica prescrizione del linfologo, vengono effettuate la tomografia computerizzata e la linfangiorisonanza. Queste ultime indagini non sono ancora standardizzate. La fluoroscopia linfatica, esame proposto negli ultimi anni, si sta dimostrando molto interessante per quanto riguarda lo studio morfologico e la valutazione funzionale del sistema linfatico [45, 46]. La linfografia risulta per la maggior parte dei casi superata [47].

Valutazione funzionale e disabilità nel linfedema

L'ICF è la classificazione del funzionamento, della disabilità e della salute (*International Classification of Functioning, Disability and Health*) promossa dall'Organizzazione mondiale della Sanità [48]. L'ICF è una classificazione che ha diversi scopi e può essere utilizzata in discipline e settori diversi. I suoi scopi principali possono essere così sintetizzati:

— fornire una base scientifica per la comprensione e lo studio della salute, delle condizioni, conseguenze e cause determinanti a essa correlate;

— stabilire un linguaggio comune per la descrizione della salute e delle condizioni ad essa correlate allo scopo di migliorare la comunicazione fra i diversi utilizzatori, tra cui gli operatori sanitari, i ricercatori, gli esponenti politici e la popolazione, incluse le persone con disabilità;

— rendere possibile il confronto fra dati raccolti in Paesi, discipline sanitarie, servizi e in periodi diversi;

TABELLA II. — *Gradi di disabilità secondo l'ICF.*

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.

— fornire uno schema di codifica sistematico per i sistemi informativi sanitari.

Questi scopi sono correlati fra loro, dal momento che le esigenze che sono alla base dell'ICF e le sue applicazioni richiedono la creazione o la disponibilità di un sistema significativo e pratico che possa essere usato da vari consumatori per una politica sanitaria, una garanzia di qualità e una valutazione dei risultati in culture diverse.

In generale il grado di disabilità del paziente viene descritto come indicato nella tabella II, in allegato.

Terapia

Allo stato attuale, la CDP è lo strumento principale a nostra disposizione per la cura del linfedema. Molti specialisti del settore e autori di documenti e studi *evidence-based* lo considerano il *gold standard* [49-58]. In realtà non risulta sempre così efficace quanto dovremmo o potremmo aspettarci, principalmente per due motivi:

l'estrema variabilità individuale delle alterazioni del sistema linfatico (il linfedema è una patologia che si estrinseca in maniera assolutamente variabile e imprevedibile);

l'estrema variabilità delle competenze dei diversi professionisti che si trovano coinvolti nella cura di questi pazienti (la CDP è operatore dipendente).

Con tali premesse risulta impossibile standardizzare le varie metodiche terapeutiche che rientrano nei programmi della CDP. Per i suddetti motivi e per altre limitazioni dovute al fatto che la CDP è allo stesso tempo sia una terapia manuale sia una strategia di intervento da personalizzare, risulta praticamente impossibile negli studi statistici non incorrere in *bias* già nell'iniziale fase di campionamento. Per questi motivi abbiamo accettato un *grading* che preveda una raccomandazione di grado forte (Grado 1) pur con livelli di evidenza moderati (Livello B) se confrontati, ad esempio, con i livelli di evidenza risultanti dai *randomized controlled trials* più facilmente proponibili ed effettuabili con i farmaci.

Nel Consensus Document dell'International

PROOF MINERVA MEDICA

Society of Lymphology (ISL) e nel Position Statement della Lymphedema Association of North America (LANA) risulta chiaramente indicato che dopo la diagnosi il paziente con linfedema dovrebbe seguire un percorso terapeutico individuale che preveda una prima fase intensiva decongestiva e antifibrotica e successivamente, senza interruzione, una seconda fase di ottimizzazione e mantenimento dei risultati ottenuti [1, 2].

Nella prima fase del progetto terapeutico, o fase intensiva, gli obiettivi principali sono quelli di ridurre il volume dell'arto affetto, ridurre la fibrosi se presente e, per quanto possibile, migliorare le condizioni trofiche della cute. La durata della prima fase non può essere definita a priori. Successivamente, il paziente con linfedema non verrà dimesso e proseguirà con la seconda fase, o fase di mantenimento e ottimizzazione, nella quale inizierà ad indossare quotidianamente un tutore elastocontenitivo e proseguirà con le sedute terapeutiche con una frequenza personalizzata e stabilita in base alle necessità del paziente stesso [59]. Nella fase di mantenimento il paziente verrà istruito su alcune attività che rientrano nel cosiddetto *self-management* [viii]. La fase di mantenimento richiede frequenti e previsti follow-up e spesso cambiamenti di programma o altre prescrizioni. I tutori elastocontenitivi vanno sostituiti periodicamente, in media ogni 4-6 mesi, perché mantengano l'efficacia contenitiva necessaria. Una fase di mantenimento gestita in questo modo permette il successo del trattamento conservativo del linfedema.

Gli effetti della CDP sono: riduzione dell'edema, incremento del drenaggio linfatico dalle aree edematose, riduzione della fibrosi di cute e sottocute, miglioramento delle condizioni trofiche cutanee; la CDP riduce inoltre il disagio psicologico, migliora la qualità della vita, riduce il rischio di infezioni o *cellulitis* [60, 61].

I componenti della CDP sono: drenaggio linfatico manuale, cura e medicazione della cute e delle sue lesioni, bendaggio multistrato a corta estensibilità e ad alta pressione di lavoro, esercizi decongestionanti di attivazione delle pompe muscolari, educazione al *self-management*, tutori elastocontenitivi.

Raccomandazione 7.2. La CDP ha dimostrato di essere molto efficace e assolutamente priva di effetti collaterali. Le tre fasi della CDP devono essere implementate in Centri Specializzati nel management del linfedema, da personale sanitario (team linfologico) adeguatamente addestrato e competente, in modo assolutamente personalizzato e individuale, in relazione alla *compliance* e alle necessità del malato. (Grado 1B).

Per i medici e i terapisti che desiderano imparare il trattamento conservativo del linfedema degli arti negli USA è raccomandato un corso base di almeno 140-160 ore al quale dovrebbe seguire, almeno per i terapisti, un training specifico in centri specializzati e dedicati al trattamento del linfedema. Per il trattamento del linfedema facciale, del tronco, dei genitali, o di pazienti complessi e complicati, è necessario seguire altri corsi di formazione avanzata e training specialistici mirati (LANA).

Sappiamo che la CDP, intesa non solo come progetto terapeutico individuale ma anche come un insieme di programmi terapeutici di decongestione per il paziente con linfedema, comprende diverse terapie fisiche, terapie topiche, e strategie igienico-comportamentali quali: drenaggio linfatico manuale (DLM), bendaggio, esercizi, medicazione e cura della cute, tutori elastocontenitivi, follow-up personalizzati, terapie e strategie della fase di mantenimento.

La CDP risulta efficace nel suo insieme. Non si può stabilire, o valutare numericamente, quale sia all'interno della CDP il contributo apportato da ognuna delle forme terapeutiche sopramenzionate.

Raccomandazione 7.3. Le diverse terapie fisiche quali il drenaggio linfatico manuale, il bendaggio linfologico multistrato, la cura della cute, gli esercizi decongestionanti, risultano efficaci solo se inserite all'interno della CDP. (Grado 1B).

[viii] Il *self-management* comprende il self-DLM o SLD (*self-lymph drainage*), esercizi muscolari domiciliari, il programma di igiene o cura della cute, l'uso e il mantenimento dei tutori di mantenimento.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

Il DLM è una tecnica manuale di delicata spremitura della cute e del sottocute e delle strutture in esse contenute quali matrice extracellulare, vasi linfatici, vasi venosi, linfonodi. L'obiettivo di questa terapia manuale è quello di aumentare il riassorbimento di fluido interstiziale rimuovendolo dalle parti edematose e favorendone lo spostamento in aree che presentano un drenaggio linfatico normale. Dall'analisi degli studi che hanno messo a confronto il DLM e il *self-lymph drainage* (SLD) non si sono evidenziate differenze statisticamente significative.

Il drenaggio linfatico manuale da solo non comporta evidenti benefici [ix]. L'efficacia nel tempo del DLM non inserito nella CDP, soprattutto nei linfedemi di stadio intermedio e avanzato (stadio 2 e stadio 3) non risulta supportata da evidenza [62-67].

Raccomandazione 7.4. Il drenaggio linfatico manuale deve essere inserito nella CDP. (Grado 1B).

Il bendaggio linfologico multistrato viene proposto ed effettuato giornalmente o a giorni alterni in relazione alle necessità del paziente, per ridurre il volume dell'arto, per migliorare la fibrosi e per recuperare le migliori condizioni trofiche della cute soprattutto se presenta lesioni. In assenza del bendaggio la CDP non risulta efficace [67-71].

Raccomandazione 7.5. Il bendaggio linfologico multistrato si dimostra più efficace nel tempo se inserito nella CDP. (Grado 1B).

All'interno della CDP sono compresi gli esercizi di attivazione sequenziale delle pompe articolari e muscolari degli arti. Nella CDP1 gli esercizi vanno effettuati sotto bendaggio, ossia dopo il confezionamento del bendaggio multistrato a corta estensibilità, per sfruttare anche la cosiddetta pressione di lavoro. Mentre per gli arti inferiori la deambulazione con un corretto schema del passo è sufficiente ad attivare in sequenza le pompe muscolari decongestionanti (attive sia sul sistema venoso che sul sistema linfatico), per gli arti superiori il paziente sarà addestrato e invitato a compiere corretti esercizi in tutta sicurezza. Nella CDP2 e nella CDP3 il paziente sarà incoraggiato a fare gli stessi esercizi indossando il tutore elastocontenitivo. Nei pazienti con linfedema o a rischio di linfedema, il beneficio apportato da programmi di esercizi non inseriti all'interno della CDP ed effettuati senza l'ausilio di trainers competenti ed esperti risulta privo di evidente utilità e talvolta dannoso [72-75].

Raccomandazione 7.6. Nel paziente con linfedema gli esercizi decongestionanti per essere efficaci e per non creare danni debbono essere inseriti nella CDP. (Grado 1B).

All'interno della CDP è prevista e raccomandata una meticolosa igiene e cura della cute e delle unghie, in particolare per ridurre la carica batterica e fungina. Per i pazienti con linfedema, le screpolature della pelle e la cute disidratata rappresentano porte di ingresso per gli agenti infettivi che possono produrre infezioni sia per il rallentamento del flusso linfatico sia per il deficit immunitario tipico di questa malattia. Le infezioni di cute e sottocute prendono il nome di linfangiti, erisipele o celluliti in relazioni alle variabili manifestazioni flogistiche dipendenti sia dal tipo di batterio in causa sia dalla resistenza immunitaria del paziente.

Molti studi hanno indicato una correlazione tra linfedema e linfangite o erisipela o cellulite; gli anglosassoni definiscono col generico termine *cellulitis* [x] diversi tipi di infezione.

La cellulite, o erisipela o linfangite o DLA, nei pazienti sottoposti a linfoadenectomia può rappresentare un fattore di esordio o di aggravamento del linfedema [76-83].

Essendo il linfedema una condizione che generalmente persiste per tutta la vita è importante educare il paziente al *self-management* [xi] che non deve essere confuso col self-treatment.

[ix] ISL Consensus Document: "*There are a few published studies demonstrating the utility of MLD monotherapy in specific populations (i.e., early breast cancer-related lymphedema), but there is a need for more robust studies to generate convincing evidence*".

[x] Gli anglosassoni, in realtà, col termine *cellulitis* intendono una serie di manifestazioni infettive tipo: *erysipelas*, *acute inflammatory episode*, *lymphangitis*, *dermohypodermal infection*, *lymphoedema-related acute dermatitis*, *dermatolymphangioadenitis* (DLA).

[xi] Il *self-management* deve essere distinto dal self treatment. Nel *self-treatment* il paziente si cura da solo senza rientrare all'interno di un progetto terapeutico individuale.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

Per ridurre il rischio di sviluppare un linfedema o per evitare il peggioramento del linfedema, tutti i pazienti a rischio di linfedema e tutti i pazienti affetti da linfedema dovrebbero essere istruiti sui punti essenziali del self management. E' utile favorire le condizioni che riducono il rischio evitando le pratiche che lo aumentano, educare al self-lymph drainage (SLD), favorire la cura della cute, portare attenzione ai precoci segni e sintomi di infezione, educare al buon uso e alla buona manutenzione dei tutori elastocontenitivi, incentivare una sana e corretta nutrizione, incoraggiare ad effettuare con costanza gli esercizi prescritti e a controllare il peso corporeo.

Per motivi etico-deontologici sono stati effettuati pochi studi sul trattamento con il solo ed esclusivo calo ponderale dei pazienti affetti da linfedema. Il mantenimento del peso forma o la riduzione del peso, in caso di sovrappeso o di franca obesità, risultano comunque far parte del management terapeutico del paziente con linfedema. Dagli studi effettuati, nei pazienti obesi operati di linfoadenectomia per tumore alla mammella l'incidenza del linfedema risulta aumentato [84-89]. Nelle enteropatie protido-disperdenti con reflusso chiloso risulta efficace una dieta a basso contenuto di lipidi e l'assunzione di trigliceridi a media catena (MCT); questi grassi vengono assorbiti dai vasi sanguigni intestinali invece che dai vasi chiliferi linfatici cosicché essi giungono al fegato invece che distribuirsi subito a livello sistemico, riducendo in questo caso il carico linfatico intestinale [90, 91].

Gli specifici tutori elastocontenitivi per il linfedema sono i cosiddetti tutori a trama piatta; essi sono confezionati con telai che filano la componente elastica nel senso longitudinale del tutore che risulta così poco estensibile nel senso trasversale. Per i pazienti con linfedema, soprattutto negli stadi 2 e 3, risulta spesso necessario confezionarli su misura. Generalmente è consigliata la sostituzione dei tutori ogni 4-8 mesi previa valutazione e prescrizione da parte del linfologo. È consigliabile rivalutare le misure ad ogni nuovo ordine e verificare la stazionarietà clinica o meno.

Nel trattamento del linfedema i tutori elastocontenitivi risultano molto efficaci se preceduti da una fase di completa decongestione e se il paziente segue la fase di mantenimento [92-94].

Raccomandazione 7.7. Per un paziente con linfedema, la prescrizione, la consegna e l'uso del tutore elastocontenitivo deve avvenire solo ed esclusivamente dopo la completa decongestione ottenuta con la CDP1. (Grado 1B).

La terapia compressiva pneumatica intermittente (IPC), nota anche come pressoterapia sequenziale o semplicemente pressoterapia, può risultare utile solo in alcuni pazienti selezionati e in assenza di controindicazioni, nella fase di mantenimento della CDP. Vengono generalmente raccomandate pressioni intorno ai 30-60 mmHg, anche se vi sono studi che hanno messo in evidenza come la pressione indicata sul display della macchina in realtà può non coincidere con quella misurata all'interfaccia della cute.

Sulla pressoterapia sono stati effettuati numerosi studi. Al momento non risulta evidenza statisticamente significativa che l'IPC, riduca stabilmente e in modo permanente il diametro delle circonferenze degli arti affetti da linfedema [95-98]. In alcuni studi, sono stati riportati effetti collaterali non benefici citati anche in diversi *consensus documents* e *position statements*, non confermati però da altrettanti validi studi [99]. In definitiva, secondo le più autorevoli linee guida degli USA e del Regno Unito, il linfologo può consigliare l'associazione della pressoterapia all'interno della CDP solamente dopo attenta valutazione e in assenza di controindicazioni.

Raccomandazione 7.8. Per un paziente con linfedema, la terapia compressiva pneumatica intermittente (IPC) non può essere prescritta e somministrata come terapia isolata. (Grado 1B).

In relazione alle controindicazioni della CDP, ricordiamo brevemente che per il drenaggio linfatico manuale esistono quasi solamente controindicazioni relative o precauzioni che un buon linfologo deve facilmente ricercare e annotare per i colleghi e per gli altri componenti del team, già durante la visita. Si sottolinea l'importanza dell'eco-color-Doppler venoso

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

per escludere la trombosi venosa profonda (TVP) che resta l'unica controindicazione assoluta al DLM, peraltro momentanea e riferita solamente all'area colpita dall'evento trombotico. Per quanto riguarda invece la terapia compressiva, la TVP in corso di adeguato trattamento farmacologico si giova del bendaggio associato alla ripresa della deambulazione per una migliore e più rapida guarigione, come sperimentato e pubblicato da alcuni autori e citato in diverse linee guida di tante società scientifiche che si occupano anche di terapia delle TVP [9, 100].

Tra le controindicazioni assolute/relative alla terapia compressiva, elastica o meccanica, ricordiamo l'insufficienza cardiaca difficilmente controllabile, le neuropatie periferiche severe e l'insufficienza arteriosa severa, con indice pressorio caviglia/braccio inferiore a 0,8.

Si richiede particolare attenzione e cautela nei riguardi dei pazienti con ipertensione arteriosa elevata e non ben controllata o controllabile, aritmia cardiaca, insufficienza cardiaca compensata, sclerodermia, poliartrite cronica, *complex regional pain syndrome* (CRPS), carcinomatosi nell'area da trattare, erisipela/linfangioadenite/cellulite acuta, diabete mellito, paralisi, deficit della sensibilità, cute fragile o lesa; in presenza di queste condizioni, il linfologo potrà consigliare le modalità più sicure di esecuzione del bendaggio e le misure da adottare valutando caso per caso. Queste brevi annotazioni sulle controindicazioni contribuiscono a richiamare l'attenzione sull'importanza che un team linfologico competente valuti e prenda in carico il paziente con linfedema.

Per il linfedema vengono proposti diversi tipi di trattamenti chirurgici: operazioni escissionali come il *debulking*, la liposuzione, interventi di microchirugia ricostruttiva e derivativa, la supermicrochirurgia, i trapianti autologhi di linfonodi.

Bisogna fin d'ora sottolineare che la terapia chirurgica per il linfedema non garantisce la guarigione; in passato per il controllo di linfedemi gravi è stato utilizzato il *debulking*. Allo stato attuale, l'unica circostanza in cui si può intervenire con la chirurgia riduttiva resta la riduzione della massa cutanea e sottocutanea che residua dopo le imponenti decongestioni delle elefantiasi ottenute con la CDP per permettere al paziente una migliore proporzione tra le varie parti del corpo in modo tale da poter indossare senza problemi un tutore terapeutico.

Un'indicazione di questo tipo, per arti completamente decongestionati ma con importante neoproliferazione connettivale adiposa, può essere considerata anche per la liposuzione. La liposuzione deve essere effettuata da linfologi esperti, dopo completa decongestione (CDP1), in fase di mantenimento e con paziente stabilizzato; anche dopo la liposuzione, i pazienti dovranno comunque indossare il tutore elastocontenitivo e mantenere lo stato di costante decongestione con la CDP. Come per tutte le procedure chirurgiche vanno sempre pesati i rischi e i benefici in relazione alle effettive necessità del paziente.

La microchirurgia e la supermicrochiururgia sono tecniche sviluppate con l'intento di favorire il drenaggio linfatico di un territorio linfatico colpito da stasi linfatica. Gli interventi consistono nel creare anastomosi tra vasi linfatici e vene, tra linfonodi e vene, tra vasi linfatici e vasi linfatici. In particolare con la super-microchirurgia si effettuano interventi periferici su piccoli vasi (da 0,3 a 0,8 mm.). Associando all'intervento la terapia fisica decongestiva, sono state riportate riduzioni di volume degli arti e sono stati effettuati un certo numero di studi preliminari ma sono pochi gli studi a lungo termine che dimostrino l'efficacia di queste tecniche [xii]. Nei casi in cui alla patologia linfostatica si associ una patologia venosa superficiale, abbastanza frequente agli arti inferiori, le anastomosi linfatico venose sono controindicate, mentre potrebbero essere impiegate le tecniche microchirurgiche ricostruttive.

Ci sono veramente pochi chirurghi che effettuano questi interventi. L'importante è che il paziente con linfedema sia selezionato e trat-

[xii] ISL Consensus Document 2013: "*Lymphatic-venous and lymph nodal-venous shunts are currently in use at multiple centers around the world, and these procedures have undergone confirmation of long-term patency and some demonstration of improved lymphatic transport (by objective physiologic measurements of long-term efficacy)*".

tato da chirurghi esperti e formati non solo sul trattamento chirurgico ma anche e soprattutto sul trattamento conservativo fisico decongestionante. L'intervento, da effettuarsi solo nei casi selezionati dal linfologo, sarebbe da considerarsi unicamente un momento facilitatorio all'interno del progetto terapeutico individuale (CDP1, CDP2, CDP3), sicuramente dopo la CDP1 ed eventualmente nella fase di mantenimento (CDP3), qualora se ne ravvisi l'utilità [101-105].

Dopo i suddetti interventi chirurgici rimangono comunque necessari, per molto tempo e spesso a vita, i tutori elastocontenitivi e le sedute decongestive di mantenimento tipiche delle fasi II e III della CDP [xiii].

Generalmente i programmi terapeutici conservativi, implementati in strutture sanitarie specializzate ed esperte di CDP, risultano efficaci nel management del paziente con linfedema e la chirurgia è una rara necessità.

Il linfedema non può essere trattato esclusivamente con farmaci, integratori o supplementi dietetici. I diuretici in particolare non sono efficaci nel rimuovere la linfa in eccesso dai tessuti. Un eccesso di diuretici può causare disidratazione della matrice extracellulare per ipovolemia, squilibri elettrolitici e conseguente danno tessutale. Ad ogni modo, in presenza di patologie associate di tipo cardiocircolatorio, renale o epatico, i diuretici, soprattutto quando consigliati o prescritti dagli specialisti, devono essere assolutamente mantenuti nel programma farmacologico del paziente con linfedema.

Alcuni farmaci o integratori quali i benzopironi tipo la cumarina, la diosmina, la rutina, l'esperidina, la quercitina, ecc. vengono consigliati per il linfedema.

Sulla cumarina sintetica sono stati riportati diversi effetti tossici collaterali, dimostratisi reversibili alla sospensione del farmaco. Ad oggi non sono stati riportati invece effetti tossici collaterali dopo l'assunzione di dosi adeguate (20 mg/die per 70 kg di peso) di cumarina naturale contenuta nel fitocomplesso estratto dal fiore del meliloto. Le attività in vitro delle cumarine naturali consistono nell'incremento del tono della parete capillare con diminuzione della permeabilità, stimolazione e attivazione dei macrofagi, incremento della capacità contrattile dei collettori linfatici o azione pro-linfocinetica [106-108].

Solitamente, nel paziente con linfedema, queste sostanze vengono assunte durante l'implementazione della CDP quindi il loro ruolo e i loro benefici sono statisticamente poco valutabili. Alcuni studi però evidenziano l'efficacia terapeutica dei benzopironi, soprattutto nei primi stadi clinici della malattia.

Vi sono tantissimi supplementi naturali consigliati per il linfedema ma ad oggi nessuno studio ha evidenziato benefici statisticamente significativi. Il consiglio rimane l'attenta valutazione da parte del linfologo prima della prescrizione e assunzione di sostanze di incerta provenienza ed efficacia.

Altre terapie vengono consigliate e associate per il trattamento del linfedema. Tra queste ricordiamo certi tipi di laser, stimolazioni elettriche, terapia vibratoria, Endermologie, *aqualymphatic therapy*, *hyper-oxygen therapy*. Allo stato attuale si trovano pochi studi e poche ricerche sufficientemente rigorose per poter raccomandare queste terapie senza riserve alla maggior parte dei pazienti e nella maggior parte delle circostanze [109-111].

In conclusione, il progetto terapeutico per il paziente con linfedema dovrà essere stilato dopo un'accurata diagnosi e un'accurata valutazione funzionale del sistema linfatico da parte del linfologo. La CDP rappresenta attualmente il *gold standard* internazionale per la cura e il management del linfedema. La CDP ha dimostrato decongestioni imponenti con riduzioni del volume degli arti anche del 50-70% e stabilizzazioni importanti documentate da follow-up anche a 20 anni. La CDP ha dimostrato di migliorare la qualità della vita e di ridurre la disabilità del paziente con linfedema.

La *compliance* del paziente, soprattutto durante il programma di mantenimento a lungo termine (CDP3), resta la *conditio sine qua non* per la riuscita del progetto terapeutico.

[xiii] ISL Consensus Document 2013: "*Operations designed to alleviate peripheral lymphedema by enhancing lymph return have gained increased acceptance worldwide, but usually require combined physiotherapy or other compression after the procedure to maintain edema reduction and ensure vascular/shunt patency*".

EDITORIALE MINERVA MEDICA

Bibliografia

1. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, *et al*. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. Chest 2006;129:174-81.
2. Casley-Smith JR. Alterations of untreated lymphedema and its grades over time. Lymphology 1995;28:174-85.
3. MacLaren JA. Skin changes in lymphoedema: pathophysiology and management options. Int J Palliat Nurs 2001;7:381-8.
4. Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: anatomy, physiology and pathogenesis. Vasc Med 1997;4:321-6.
5. Földi M, Földi E. Lymphostatic Diseases. In: Földi M, Földi E, editors. Földi's textbook of lymphology for physicians and lymphedema therapists. Second edition. München, Germany: Elsevier, Urban & Fischer Verlag; 2006.
6. NLN Medical Advisory Committee. Position Paper: Training of Lymphedema Therapists; 2013 [Internet]. Available from: www.lymphnet.org/resources/position-paper-training-of-lymphedema-therapists [cited 2016, Sep 27].
7. Provvedimento - Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano - 7 maggio 1998. Linee guida del ministro della sanità per le attività di riabilitazione (Pubblicato in Gazzetta Ufficiale 30 maggio 1998, n. 124).
8. The Japan Lymphoedema Study Group. A Practice Guideline for the management of Lymphoedema, Journal of Lymphoedema 2011;6:60-71.
9. Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A, Prieto Merino D, Mayoral del Moral O, *et al*. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. 2010;340:b5396.
10. Ko DS, Lerner R, Klose G, Cosimi AB. Effective treatment of lymphedema of the extremities. Arch Surg 1998;133:452-8.
11. Földi E, Földi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. Angiology 1985;36:171-80.
12. Szuba A, Cooke JP, Yousuf S, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with cancer-related or primary lymphedema. Am J Med 2000;109:296-300.
13. Bellini C, Witte MH, Campisi C, Bonioli E, Boccardo F. Congenital lymphatic dysplasias: genetics review and resources for the lymphologist. Lymphology 2009;42:36-41.
14. Wang Z, Li Q, Huang GS, Liu SJ, Guo HZ, Zhang J, *et al*. Clinical Report of congenital lymphatic malformations and partial gigantism of the hands associated with a heterogenous karyotype. Am J Medical Genetics 2005;132A:106-7.
15. Gupta N, Kabra M, Ramesh K, Garg G, Kaur D, Gupta A, Bal CS. A female with hemihypertrophy and chylous ascites – Klippel Trenaunay Syndrome or Proteus Syndrome: a diagnostic dilemma. Clin Dysmorphol 2006;15:229-31.
16. Executive Committee of International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document of the International Society of Lymphology. Lymphology 2013;46:1-3.
17. Földi M, Földi E. Lymphostatic Diseases. In: Földi M, Földi E, editors. Földi's textbook of lymphology for physicians and lymphedema therapists. Second edition. München, Germany: Elsevier, Urban & Fischer Verlag; 2006. p. 240-51.
18. Pecking A, Albérini JL, Wartski M, Edeline V, Cluzan RV. Relationship between lymphoscintigraphy and clinical findings in lower limb lymphedema: toward a comprehensive staging. Lymphology 2008;41:1-10.
19. Bellini C, Boccardo F, Taddei G, Mazzella M, Arioni C, Villa G, *et al*. Diagnostic protocol for lymphoscintigraphy in newborns. Lymphology 2005;38:9-15.
20. Bellini C, Boccardo F, Campisi C, Villa G, Taddei G, Traggiai C, *et al*. Lymphatic dysplasias in newborns and children: the role of lymphoscintigraphy. J Pediatr 2008;152:587-9.
21. Damstra R. Diagnosis and therapy in children with lymphoedema. Plebology 2008;23:276-86.
22. Ferrell RE, Kimak MA, Lawrence EC, Finegold DN. Candidate gene analysis in primary lymphedema. Lymph Res Biol 2008;6:69-76.
23. Connell FC, Ostergaard P, Carver C, Brice G, Williams N, Mansour S, *et al*.; Lymphoedema Consortium. Analysis of the coding regions of VEGFR3 and VEGFC in Milroy disease and other primary lymphoedemas. Hum Genetics 2009;124:625-31.
24. Schumacher M, Ernemann U, Berlis A, Weber J. Treatment of Venous Malformations-comparison to lymphatic malformations. Lymphology 2008;41:139-46.
25. International Lymphoedema Framework (ILF). Best Practice for the Management of Lymphoedema. International Consensus. London: MEP Ltd; 2006. p. 1-3.
26. Szuba A, Shin WS, Strauss HW, Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. J Nucl Med 2003;44:43-57.
27. Bellini C, Boccardo F, Campisi C, Villa G, Taddei G, Traggiai C, *et al*. Lymphatic dysplasias in newborns and children: the role of lymphoscintigraphy. J Pediatr 2008;152:587-9.
28. Burnand KG, McGuinness CL, Lagattolla NR, Browse NL, El-Aradi A, Nunan T. Value of isotope lymphography in the diagnosis of lymphoedema of the leg. Br J Surg 2002;89:74-8.
29. Soo JK, Bicanic TA, Heenan S, Mortimer PS. Lymphatic abnormalities demonstrated by lymphoscintigraphy after lower limb cellulitis. Br J Dermatol 2008;158:1350-3.
30. Kramer EL. Lymphoscintigraphy: Defining a Clinical Role. Lymph Res Biol 2001;2:32-7.
31. Hwang JH, Choi JY, Lee JY, Hyun SH, Choi Y, Choe YS, *et al*. Lymphoscintigraphy predicts response to complex physical therapy in patients with early stage extremity lymphedema. Lymphology 2007;40:172-6.
32. Hwang JH, Kwon JY, Lee KW, Choi JY, Kim BT, Lee BB, *et al*. Changes in lymphatic function after complex physical therapy for lymphedema. Lymphology 1999;32:15-21.
33. Mellor RH, Bush NL, Stanton AW, Bamber JC, Levick JR, Mortimer PS. Dual-frequency ultrasound examination of skin and subcutis thickness in breast cancerrelated lymphedema. Breast J 2004;10:496-503.
34. Wheatley DC, Wastie ML, Whitaker SC, Perkins AC, Hopkinson BR. Lymphoscintigraphy and colour Doppler sonography in the assessment of leg oedema of unknown cause. Br J Radiol 1996;69:1117-24.
35. Belgrado JP, Vandermeeren L, Vankerckhove S, Valsamis JB. Observation of lymphatics with Indocyanin Green – Do we need new anatomy books? Der niedergelassene Arzt 2015 [Internet]. Available from: www.der-niedergelassene-arzt.de/fileadmin/user_upload/buecher/Belgrado__Festschrift.pdf [cited 2016, Sep 27].
36. Bollinger A, Jäger K, Sgier F, Seglias J. Fluorescence microlymhography. Circulation 1981;64:1195-200.
37. Burnand KG, McGuinness CL, Lagattolla NR, Browse NL, El-Aradi A, Nunan T. Value of isotope lymphography in the diagnosis of lymphoedema of the leg. Br J Surg 2002;89:74-8.
38. Szuba A, Strauss W, Sirsikar SP, Rockson SG. Quanti-

tative radionuclide lymphoscintigraphy predicts outcome of manual lymphatic therapy in breast cancer-related lymphedema of the upper extremity. Nucl Med Commun 2002;23:1171-5.
39. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF); 2016 [Internet]. Available from: www.who.int/classifications/icf/en [cited 2016, Sep 27].
40. Hinrichs CS, Gibbs JF, Driscoll D, Kepner JL, Wilkinson NW, Edge SB, *et al.* The effectiveness of complete decongestive physiotherapy for the treatment of lymphedema following groin dissection for melanoma. J Surg Oncol 2004;85:187-92.
41. Lasinski B, Boris M. Comprehensive lymphedema management: results of a five-year follow-up. Lymphology 2002;35:301-5.
42. Morgan RG, Casley-Smith JR, Mason MR, Casley-Smith JR. Complex physical therapy for the lymphoedematous arm. J Hand Surg 1992;17:437-41.
43. Koul R, Dufan T, Russell C, Guenther W, Nugent Z, Sun X, *et al.* Efficacy of complete decongestive therapy and manual lymphatic drainage on treatment related lymphedema in breast cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2007;67:841-6.
44. Földi E, Földi M, Clodius L. The lymphedema chaos: a lancet. Ann Plast Surg 1989;22:505-15.
45. Földi E. The Treatment of Lymphedema. Cancer 1998;83(Suppl 12B):2833-4.
46. Mondry T, Riffenburgh RH, Johnstone PA. Prospective trial of complete decongestive therapy for upper extremity lymphedema after breast cancer therapy. Cancer 2004;10:42-8.
47. Weiss J, Spray BJ. The effect of complete decongestive therapy on the quality of life of patients with peripheral lymphedema. Lymphology 2002;35:46-58.
48. Kim SJ, Yi CH, Kwon OY. Effect of complex decongestive therapy and the quality of life in breast cancer patients with unilateral lymphedema. Lymphology 2007;40:143-51.
49. Yamamoto T, Todo Y, Kaneuchi M, Handa Y, Watanabe K, Yamamoto R. Study of edema reduction patterns during the treatment phase of complex decongestive physiotherapy for extremity lymphedema. Lymphology 2008;41:80-6.
50. Foldi E. The Science of Lymphoedema Bandaging. In: Calne, S. Editor. European Wound Management Association (EWMA). Focus Document: Lymphoedema bandaging in practice. London: MEP Ltd.; 2005. p. 2-4.
51. Al-Niaimi F, Cox N. Cellulitis and lymphoedema, a vi cious cycle. Journal of Lymphoedema 2009;4:38-42.
52. Godoy JMP, Silva SH. Prevalence of cellulitis and erysipelas in post-mastectomy patients after breast cancer. Arch Med Sci 2007;3:249-51.
53. Johansson K, Lie E, Ekdahl C, Lindfeldt J. A randomised study comparing manual lymph drainage with sequential pneumatic compression for treatment of postoperative arm lymphoedema. Lymphology 1998;31:56-64.
54. Leduc O, Leduc A, Bourgeois P, Belgrado JP. The physical treatment of upper limb edema. Cancer 1998;83(12 Suppl):2835-9.
55. Andersen L, Hojris I, Erlandsen M, Andersen J. Treatment of breast-cancer-related lymphoedema with or without manual lymphatic drainage — a randomised study. Acta Oncol 2000;39:399-405.
56. Szuba A, Cooke JP, Yousuf S, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with cancer-related or primary lymphoedema. Am J Med 2000;109:296-300.
57. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, Mortimer PS. A randomised controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. Eur J Cancer Care (Engl) 2002;11:254-61.
58. McNeely ML, Magee DJ, Lees AW, Bagnall KM, Haykowsky M, Hanson J. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphoedema: a randomised controlled trial. Breast Cancer Res Treat 2004;86:95-106.
59. Johansson K, Tibe K, Weibull A, Newton RC. Low intensity resistance exercise for breast cancer patients with arm lymphoedema with or without compression sleeve. Lymphology 2005;38:167-80.
60. Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS. A randomised, controlled, parallel-group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphoedema of the limb. Cancer 2000;88:2832-7.
61. Didem K, Ufuk YS, Serdar S, Zumre A. The comparison of two different physiotherapy methods in treatment of lymphoedema after breast surgery. Breast Cancer Res Treat 2005;93:49-54.
62. Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A. Long-term management of breast cancer-related lymphoedema after intensive decongestive physiotherapy. Breast Cancer Res Treat 2007;101:285-90.
63. Harris SR, Niesen-Vertommen SL. Challenging the myth of exercise-induced lymphoedema following breast cancer: a series of case reports. J Surg Oncol 2000;74:95-8; discussion 98-9.
64. Johansson K, Tibe K, Weibull A, Newton RC. Low intensity resistance exercise for breast cancer patients with arm lymphoedema with or without compression sleeve. Lymphology 2005;38:167-80.
65. Moseley AL, Piller NB, Carati CJ. The effect of gentle arm exercise and deep breathing on secondary arm lymphoedema. Lymphology 2005;38:136-45.
66. Ahmed RL, Thomas W, Yee D, Schmitz KH. Randomised controlled trial of weight training and lymphoedema in breast cancer survivors. J Clin Oncol 2006;24:2765-72.
67. Simon MS, Cody RL. Cellulitis after axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast. Am J Med 1992;93:543-8.
68. Mertz KR, Baddour LM, Bell JL, Gwin JL. Breast cellulitis following breast conservation therapy: a novel complication of medical progress. Clin Infect Dis 1998;26:481-6.
69. Brewer VH, Hahn KA, Rohrbach BW, Bell JL, Baddour LM. Risk factor analysis for breast cellulitis complicating breast conservation therapy. Clin Infect Dis 2000;31:654-9.
70. Indelicato DJ, Grobmyer SR, Newlin H, Morris CG, Haigh LS, Copeland EM 3rd, *et al*. Delayed breast cellulitis: an evolving complication of breast conservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:1339-46.
71. Soran A, D'Angelo G, Begovic M, Ardic F, Harlak A, Samuel Wieand H, *et al*. Breast cancer-related lymphoedema--what are the significant predictors and how they affect the severity of lymphoedema? Breast J 2006;12:536-43.
72. Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A. Long-term management of breast cancer-related lymphoedema after intensive decongestive physiotherapy. Breast Cancer Res Treat 2007;101:285-90.
73. Vaillant L. Infectious complications of lymphedema. Rev Med Interne 2002;23:403-7.
74. Mallon E, Ryan TJ Lymphedema and wound healing. Clin Dermatol 1994;12:89-93.
75. Werner RS, McCormick B, Petrek J, Cox L, Cirrincione C, Gray JR, *et al*. Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. Radiology 1991;180:177-84.
76. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphoedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. Cancer 2001;92:1368-77.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT®

77. Harris SR, Hugi MR, Olivotto IA, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphoedema. CMAJ 2001;164:191-9.
78. Beaulac SM, McNair LA, Scott TE, LaMorte WW, Kavanah MT. Lymphoedema and quality of life in survivors of early-stage breast cancer. Arch Surg 2002;137:1253-7.
79. Goffman TE, Laronga C, Wilson L, Elkins D. Lymphoedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risks in an era of dramatically changing axillary surgery. Breast J 2004;10:405-11.
80. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. A randomised controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphoedema. Cancer 2007;110:1868-74.
81. Bach AC, Ingenbleek Y, Frey A. The usefulness of dietary medium-chain triglycerides in body weight control: fact or fancy? J Lipid Res 1996;37:708-26.
82. Oliveira J, César TB. Influence of complex descongestive physical therapy associated with intake of medium-chain triglycerides for treating upper-limb lymphedema. Rev Bras Fisioter 2008;12. Available from: www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-35552008000100007&script=sci_arttext&tlng=en [cited 2016, Sep 27].
83. Bertelli G, Venturini M, Forno G, Macchiavello F, Dini D. Conservative treatment of postmastectomy lymphoedema: a controlled, randomised trial. Ann Oncol 1991;2:575-8.
84. Bertelli G, Venturini M, Forno G, Macchiavello F, Dini D. An analysis of prognostic factors in response to conservative treatment of postmastectomy lymphoedema. Surg Gynecol Obstet 1992;175:455-60.
85. Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS. A randomised, controlled, parallel-group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphoedema of the limb. Cancer 2000;88:2832-7.
86. Bergan JJ, Sparks S, Angle N. A comparison of compression pumps in the treatment of lymphoedema. Vasc Endovascular Surg 1998;32:455-62.
87. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphoedema. A randomised, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. Cancer 2002;95:2260-7.
88. Belgrado JP, Bourgeois P, Roh N, Moraine JJ. Intermittent pneumatic compression in the treatment of lymphoedema: current state of knowledge. Eur J Lymphol 2007;17:4-10.
89. Haghighat S, Lotfi-Tokaldany M, Yunesian M, Akbari ME, Nazemi F, Weiss J. Comparing two treatment methods for post mastectomy lymphedema: complex decongestive therapy alone and in combination with intermittent pneumatic compression. Lymphology 2010;43:25-33.
90. Boris M. The risks of genital lymphedema after pump treatment for lower limb lymphedema. Lymphology 1998;31:15-20.
91. Campisi C, Boccardo F. Lymphoedema and microsurgery. Microsurgery 2002;22:74-80.
92. Campisi C, Davini D, Bellini C, Taddei G, Villa G, Fulcheri E, *et al*. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphoedema. Microsurgery 2006;26:65-9.
93. Weiss M, Baumeister RG, Hahn K. Dynamic lymph flow imaging in patients with oedema of the lower limb for evaluation of the functional outcome after autologous lymph vessel transplantation: an 8-year follow-up study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:202-6.
94. Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G. Postmastectomy lymphoedema: longterm results following microsurgical lymph node transplantation. Ann Surg 2006;243:313-5.
95. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Langstrom G, Wiklund I, Svensson H. Quality of life following liposuction and conservative treatment of arm lymphoedema. Lymphology 2006;39:8-25.
96. Casley-Smith, J. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5, 6 benzo-a-pyrone. N Engl J Med 1993;329:1158-63.
97. Casley-Smith J. Treatment of filarial lymphodema and elephantiasis with 5, 6 benzo-a-pyrone (coumarin). Br Med J 1993;307:1037-41.
98. Loprinzi C. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. N Engl J Med 1999;340:346-50.
99. Carati CJ, Anderson SN, Gannon BJ, Piller NB. Treatment of postmastectomy lymphoedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. Cancer 2003;98:1114-22.
100. Gothard L, Stanton A, MacLaren J, Lawrence D, Hall E, Mortimer P, *et al*. Non-randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema and tissue fibrosis after radiotherapy for early breast cancer. Radiother Oncol 2004;70:217-24.
101. Teas J, Cunningham JE, Cone L, Jansen K, Raghavan SK, Nitcheva DK, *et al*. Can hyperbaric oxygen therapy reduce breast cancer treatment-related lymphoedema? A pilot study. J Womens Health (Larchmt) 2004;13:1008-18.
102. Executive Committee of International Society of Lymphology. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema. Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology 2013;46:1-11.
103. NLN Medical Advisory Committee. Position Paper: Training of Lymphedema Therapists; 2013 [Internet]. Available from: www.lymphnet.org/resources/position-paper-training-of-lymphedema-therapists [cited 2016, Sep 27].
104. International Lymphoedema Framework (ILF). Best Practice for the Management of Lymphoedema. International consensus. London: MEP Ltd.; 2006.
105. Lee BB, Andrade M, Antignani PL, Boccardo F, Bunke N, Campisi C, *et al*.; International Union of Phlebology. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009. Int Angiol 2013;32:541-74.
106. British Lymphology Society. Consensus Document on the Management of Cellulitis in Lymphoedema; 2016 [Internet]. Available from: www.lymphoedema.org/Menu3/Cellulitis%20Consensus.pdf [cited 2016, Sep 27].
107. The Japan Lymphoedema Study Group. A practice guideline for the management of lymphoedema. Journal of Lymphoedema 2011;6:60-71.
108. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, De Franciscis S, Gasbarro V; Collegio Italiano di Flebologia. Linee guida. Revisione 2013. Acta Phlebol 2013;14(Suppl 1 al 2):1-160.
109. Australasian Lymphology Association. Standards and Guidelines [Internet]. Available from: www.lymphoedema.org.au/about-lymphoedema/standards-guidelines/ [cited 2016, Sep 27].
110. Queensland Health. Queensland Health lymphoedema clinical practice guideline 2014. The use of compression in the management of adults with lymphoedema. State of Queensland, March 2014 [Internet]. Available from: www.health.qld.gov.au/ahwac/docs/Guideline-lymph.pdf [cited 2016, Sep 27).
111. Partsch H, Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. J Vasc Surg 2000;32:861-9.

8. Trombosi venosa superficiale

Premessa metodologica

La metodologia seguita in questo capitolo è quella dell'ACC-AHA adottata per gli altri Capitoli già pubblicati da SICVE [1].

Le LG nazionali ed internazionali disponibili in letteratura hanno valutato qual è oggi l'atteggiamento terapeutico possibile e razionalmente proponibile di fronte ad un particolare aspetto delle TVS, in particolare su vene patologiche, con quadro clinico evolutivo di varicotromboflebite (VTF) ascendente e con interessamento centripeto degli assi safenici, in cui la trombosi tende ad arrivare in prossimità (ad 1-3 cm) od a coinvolgere le giunzioni safeno-femorale o safeno-poplitea e se ne deduce esservi ancora spazio decisionale, sebbene con "riportato" basso livello di evidenza, che giustifica un approccio chirurgico *versus* esclusivamente medico/conservativo con terapia anticoagulante alla stessa stregua di una trombosi venosa profonda (TVP) [2-10].

Certamente in passato ma anche recentemente, numerosi Autori hanno caldeggiato questo atteggiamento più aggressivo, forse spinti dalla propria estrazione chirurgica vascolare e perché tale atto terapeutico era tecnicamente, nelle loro mani, più famigliare e con risultati di follow-up non significativamente inferiori al solo trattamento medico anticoagulante [11-24].

La TVS è una condizione clinica tradizionalmente considerata benigna e pertanto meno studiata della TVP, ma che si manifesta in realtà con una frequenza più alta (1-2 casi nuovi casi/1000 abitanti/anno) [25]. 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 paraneoplastica, trombofilia congenita, gravidanza, terapia estroprogestinica, obesità, sclero-terapia, CVC, terapia endovenosa, viaggi a lunga percorrenza e storia di pregresse TVP.

L'interesse clinico nella diagnosi e 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 [26] 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 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 TVS (in un differente distretto) e il 3,3% ha presentato al terzo mese un'estensione della TVS (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 eco-color-Doppler.

Tale esame strumentale permette 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 localizzare il trombo (limitato al

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

distretto superficiale, distretto superficiale ma contiguo al distretto profondo, estensione nel distretto profondo), classificare anche 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 (STENOX) 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 [27]. Il recente studio CALISTO [28], 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 il TEV, 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 (8500 UI per 10 gg seguite da 6400 UI per 20 gg.).[29] 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 la compressione elastica che ha il compito di ridurre l'edema dell'arto, facilitare l'adesione alla parete del trombo e accelerarne la lisi.[30-32]

L'approccio alla TVS si basa sul seguente percorso diagnostico-terapeutico:

Sospetto clinico

Presenza di cordone sottocutaneo duro, rilevato, caldo e dolente in corrispondenza di una precedente varicosità

Diagnostica

Eco-color-Doppler venoso arti inferiori per:
— valutare l'estensione della TVS e l'eventuale rischio di embolizzazione
— seguire l'evoluzione e la durata del trattamento
— valutare l'eventuale crossectomia chirurgica.

Terapia

— EBPM o ENF a dosi profilattiche o intermedie per una durata variabile in funzione del quadro clinico (in media 4 settimane)
— oppure Fondaparinux a dosi profilattiche (2,5 mg/die) per 45 giorni
— FANS nelle forme poco estese e lontane dalla crosse o da vene perforanti
— compressione graduata

Note

— Forme estese al sistema profondo o a 2-3 cm dalla crosse: trattare come TVP
— valutare rischio di embolia polmonare
— valutare l'opportunità di una legatura chirurgica.

La scelta di un dosaggio più o meno aggressivo di EBPM o ENF è in relazione alla presenza o meno di altri fattori di rischio e all' estensione e gravità del quadro clinico [33].

Riguardo alle TVS ad evoluzione ascendente e con interessamento centripeto degli assi safenici fino in prossimità o coinvolgenti le crosse (iuxtagiunzionali), allo stato attuale dei dati presenti in Letteratura, si può affermare che non c'è sufficiente evidenza riguardo a quale trattamento (chirurgico *versus* medico/conservativo/farmacologico) sia significativamente superiore, in quanto mancano studi multicentrici comparativi e pertanto è indicato attuare l'una o l'altra terapia. Sono pertan-

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

to necessari studi ben condotti e controllati di comparazione, come auspicato dalla Cochrane Collaboration [34].

Raccomandazione 8.1. Nel paziente con trombosi venosa superficiale (TVS) è indicato eseguire un eco-color-Doppler venoso per diagnosticare sede ed entità della patologia e per escludere una trombosi venosa profonda (TVP) concomitante. (Classe I, Livello A)

Raccomandazione 8.2. In caso di TVS è indicata la terapia con EBPM per almeno un mese o con fondaparinux 2,5 mg al giorno per 45 giorni e l'applicazione locale di eparinoidi, anti-infiammatori non steroidei e l'uso di calze elastiche. (Classe IIa, Livello B)

Raccomandazione 8.3. In caso di TVS vicina alla crosse safeno-femorale o safeno-poplitea l'EBPM a dosi terapeutiche o l'intervento chirurgico (legatura/crossectomia) sono entrambe soluzioni terapeutiche indicate. (Classe I, Livello A)

Raccomandazione 8.4. Per le TVS isolate confinate a varicosità del segmento sotto il ginocchio, è indicata l'applicazione locale di eparinoidi, anti-infiammatori non steroidei e l'uso di calza elastica. (Classe IIa, Livello B).

Bibliografia

1. Lanza G, Bignamini A, Ricci S. Metodologia. Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2015 September;22-3 Suppl 2:3-12.
2. Agus G. B., Allegra C., Arpaia G., de Franciscis S., Gasbarro V. Linee Guida del Collegio Italiano di Flebologia: Rev. 2013 ACTA PHLEBOLOGICA, Vol. 14 - Suppl. 1 al No. 2, agosto 2013; 111-112.
3. G. Milio, G. M. Andreozzi, P. L. Antignani, E. Arosio, G. Arpaia, B. Crescenzi, M. Di Salvo, B. Gossetti, G. Marcucci, a nome del Gruppo di Lavoro SIAPAV con Metis-FIMG, SICVE, SIDV, SIMG, SISET. Modello di percorso diagnostico e terapeutico per la trombosi venosa superficiale. MINERVA CARDIOANGIOL 2012;60(Suppl. 4 al N. 2):37-50.
4. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML *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 (5 Suppl): 2S-48S.
5. Hingorani A, Ascher E. Superficial venous thrombophlebitis. In: Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders. Guidelines of the American Venous Forum. London: Hodder Arnold; 2009. p. 314-319.
6. Kalodiki E., Stvrtinova V., Allegra C., Andreozzi G.M., Antignani P.L., Avram R., Brkljacic B., Cadariou F., Fareed J., Gaspar L., Geroulakos G., Jawien A., Kozak M., Lattimer C.R.; Minar E., Partsch H., Passariello F., Patel M., Pécsvàrady Z., Poredos P., Roztocil K., Scuderi A., Sparovec M., Szostek M., Skorski M. Superficial Vein Thrombosis: a consensus statement. International Angiology, Vol. 31 - No. 3, june 2012; 203-216.
7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ *et al.* 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(2 Suppl):e419S-94S.
8. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: International Consensus Steatment. International Angiology, Vol. 32 - No. 2, april 2013.
9. SIAPAV, SISET, SIDV-GIUV, CIF. Linee-guida per la diagnosi e il trattamento della Trombosi Venosa Profonda. Minerva Cardioangiologica 2000;48(7-8):201-75.
10. Stvrtinova V, Poredos P, Allegra C. Superficial thrombophlebitis - Consenus proposal from Central European Vascular Forum (CEVF) for diagnosis and treatment Acta Phlebologica 2011; 12:165-74.
11. Belcaro G, Nicolaides AN, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, *et al.* Superficial thromboplhebitis of the legs: a randomised, controlled, follow-up study. Angiology 1999;50:523-529.
12. Belcaro G, Errichi BM, Laurora G, Cesarone MR, Candiani C. Treatment of acute superficial thrombosis and follow-up by computerized thermography. Vasa. 1989;18(3):227-234.
13. Bergan JJ. Surgical managment of acute superficial and deep venous thrombosis. In Ernest CB Stanley JC (eds) Current therapy in vascular surgery. BC Decker Inc, Philadelphia, 1991, 972-974.
14. Botta G., Mancini St., Berna F., Bucalossi M., Mancini S. La crossectomia di urgenza nel trattamento della tromboflebite safenica ascendente. Acta Phlebologica 2005 August; 6(2):91-92.
15. Emanuelli G., Segramora V., Rossi R., Lavorato F. La crossectomia allargata nella profilassi dell'Embolia Polmonare. Minerva Angiologica 1994; 19: 159-165.
16. Gjores JE. Surgical therapy of ascending thrombophlebitis in the saphenous system. Angiology 1962;13:241-243.
17. Hafner CD, Cranley JJ, Krause RJ, Strasser ES. A method of managing superficial thrombophlebitis. Surgery 1964;55:201-206.
18. Husni EA, Williams WA. Superficial thrombophlebitis of lower limbs. Surgery 1982;91:70-4
19. Kalodiki E., Nicolaides AN. Superficial thrombophlebitis and low-molecular-weight heparins. Angiology, 2002; 53: 659-663.
20. Lohr JM, McDevitt DT, Lutter KS, Roedersheimer LR, Sampson MG. Operative management of greater saphenous thrombophlebitis involving the saphenofemoral junction. Am J Surg 1992; 164:269-75.
21. Lozano FS, Almazan A. A Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. Vasc Endovascular Surg.2003;37:415–420.
22. Plate G, Eklof B, Jensen R, Ohlin P. Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and acute surgery in thrombophlebitis of the long saphenous vein. Acta Chir Scand 1985;151:241-4.
23. Zaraca F., Ebner H. La tromboflebite ascendente della vena safena magna: proposta di una nuova classificazione morfologica. Chirurgia Italiana 2008 - vol. 60 n. 3 pp 419-424.
24. Karathanos C, Spanos K, Lachanas V, Athanasoulas A, Giannoukas AD. Patterns in the management of su-

perficial vein thrombosis. Phlebology. 2016 Apr 6. pii: 0268355516641003. [Epub ahead of print]
25. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M., Baccaglini 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 Throm Haemost 2005; 3: 1459-66.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
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 ThromboEmbolism and Fluxum). J Thromb Haemost. 2012;10:1026-35.
30. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, Botta G, Cataldi A, Gasbarro V, *et al.* Linee guida sulla terapia elastocompressiva. Acta Phlebol 2000;1(s2):3-26.
31. Bergqvist D, Brunkwall J, Jensen N, Persson NH. Treat- ment of superfcial thrombophlebitis. A comparative trial between placebo, Hirudoid cream and piroxicam gel. Ann Chir Gynaecol 1990;79:92-6.
32. Sullivan V, Denk PM, Sonnad SS, Eagleton MJ, Wakefield TW. Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system. J Am Coll Surg 2001;193:556-562.
33. The VESALIO Investigators Group. High vs low doses of Low Molecular Weight Heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. J Thromb Haemost 2005;3:1152-7.
34. Di Nisio M, Wichers I W, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. Cochrane database DOI: 10.1002/14651858.CD004982.pub5, april 2013.

PROOF MINERVA MEDICA

9. Trombosi venosa profonda

La trombosi venosa rappresenta l'occlusione parziale o totale di una vena data da un trombo. È ancora valida la Triade di Virchow riguardo ai fattori favorenti una trombosi venosa.

Il trombo ha la tendenza alla crescita apposizionale e talvolta all'embolizzazione nel polmone, ed in casi di forame atriale pervio all'embolizzazione nel circolo arterioso. Il trombo si lisa in un numero di casi non nota in tempi più o meno brevi che non crea problemi alla vena stessa. Tipicamente risulta prima una reazione infiammatoria, poi fibrosa del trombo con una ricanalizzazione incompleta [1]. La distruzione delle valvole porta al reflusso, la ricanalizzazione incompleta a disturbi del deflusso. Questi possono risultare in una ipertensione venosa, cioè in un peggioramento delle riduzioni di volume e pressione durante la deambulazione. In questo modo evolve un'insufficienza venosa cronica, che viene definita come sindrome post-trombotica (SPT) [2, 3].

Una trombosi od un embolia polmonare (EP) misconosciuta comporta un alto rischio di morbidità e mortalità per la progressione della trombosi venosa profonda(TVP), nuove EP e danni tessutali a lungo termine a carico specie delle gambe. Una SPT si osserva circa in un terzo di TVP distali e circa nella metà delle TVP prossimali [4].

Una diagnosi precoce permette di istituire in tempo una terapia adeguata con una riduzione delle sequele a breve e lungo termine. La diagnosi errata di una TVP non esistente porta a una terapia non necessaria e possibilmente rischiosa.

Ogni sospetto di TVP deve essere immediatamente chiarito in modo da permettere una terapia tempestiva [1].

9.1. *Diagnostica della trombosi venosa profonda*

I sintomi e i tipici segni di una TVP (Sigg, Payr, Bisgaard, Homans *et al.*) hanno purtroppo una bassa sensitività che va dal 60 al 90% e sono poco specifici. I pazienti alettati sono spesso asintomatici con una sensitività dei test dallo 0 al 20% ma con una specificità relativamente alta [5, 6].

Un'indicazione più precisa di questi test la possono dare degli score clinici, specifici, come lo score di Wells., che permette di fare una valutazione della probabilità clinica che il paziente abbia una TVP. Nei relativi test di validazione clinica la prevalenza di una TVP era del 5% per una probabilità bassa, del 33% per una probabilità media e dell'85% per una probabilità alta di TVP.

9.1.1. Test al Didimero

L'unica applicazione sensata del Didimero è l'impiego dello stesso dopo precedente valutazione della probabilità clinica. Se quest'ultima risulta bassa ed è negativo il Didimero si può assumere che non vi è TVP e che il paziente non necessita di ulteriore diagnostica. Un risultato positivo di contro non ha forza espressiva specifica [8-10].

Un test al Didimero deve essere eseguito solo dopo precedente valutazione delle probabilità clinica. In caso di bassa probabilità clinica e di Didimero normale non è indicata ulteriore diagnostica. Questo significa anche ridurre le prestazioni diagnostiche inutili permettendo un risparmio economico e di risorse [1].

9.1.2. Ecografia a compressione

Questa rappresenta il metodo di scelta per la conferma o l'esclusione di una TVP.

9.1.3. Flebografia

È ancora impiegata in casi dubbi e non chiari alla sonografia in casi di trombosi venose recidivanti ed in preparazione ad un intervento venoso ricostruttivo.

MINERVA MEDICA

TABELLA I. — *Durata dell'anticoagulazione dopo TVP (modificata da Kearon* et al.[15]).

Indicazione	Durata	Grado di raccomandazione
Primo episodio con fattore di rischio transiente (*e.g.* intervento)	3 mesi	1A
In caso di genesi idiopatica (distale)	3 mesi	2B
In caso di genesi idiopatica (prossimale)	>3 mesi	1A
A seguire con basso rischio di emorragia o buon controllo	Illimitato	1A
Con malattia oncologica		
EBPM	3-6 mesi	1A
A seguire EBPM o anticoagulanti orali	Illimitato	1C
In caso di recidiva in genesi idiopatica	Illimitato	1A
Analisi rischio beneficio per l'anticoagulazione illimitata	Regolarmente	1C

EBPM: eparina a basso peso molecolare

9.1.4. FLEBOGRAFIA CON TAC O RM

Entrambe le metodiche hanno una precisione superiore rispetto alle metodiche tradizionali nella diagnostica delle TVP ilio-femoro-poplitee. Data la loro complessità operativa e l'esposizione radiologica relativamente alta non sono usate regolarmente per la comune diagnostica della TVP.

9.2. *TVP e gravidanza*

Nella gravidanza il Didimero è poco affidabile per il suo aumento fisiologico durante la stessa. L'ecografia delle vene periferiche e del bacino deve essere la metodica di scelta. Un'alternativa può essere la RM. La diagnostica di una TVP in gravidanza dovrebbe avvenire interdisciplinarmente.

9.3. *La terapia della TVP*

La terapia ha l'obiettivo di evitare il rischio di un'EP da una parte e di limitare la crescita del trombo oltre che di favorire la trombolisi autogena e di evitare la SPT.

In caso di diagnosi di TVP è indicata l'anticoagulazione istantanea; anche in casi di alta probabilità clinica (score) dovrebbe essere iniziata la terapia anticoagulante ancora prima della disponibilità dei test diagnostici [11].

Per la terapia anticoagulante iniziale sono testate attualmente le eparine non frazionate, le eparine a basso peso molecolare e fondaparinux. Le due ultime rappresentano attualmente la terapia di scelta per la praticità dell'applicazione rispetto alle eparine non frazionate, che necessitano di continui controlli per adattare la dose [12]. In casi di insufficienza renale grave (*clearance* della creatinina <30 ml/min) e in caso di procedure ricanalizzanti arteriose è indicata l'eparina non frazionata. I nuovi anticoagulanti orali (NOACS) sono inibitori diretti della trombina (DTIs) ed agiscono sul fattore X della cascata della coagulazione. Le molecole autorizzate in Italia sono tre, il rivaroxaban, l'apixaban e il dabigatran, che invece del fattore X inibisce la trombina stessa. Vari studi hanno evidenziato la loro affidabilità. I NOACs come i DTIs e gli inibitori del fattore Xa possono essere delle alternative efficienti e sicure [13].

9.3.1. TROMBOLISI E TROMBECTOMIA CHIRURGICA

Questa tematica è discussa in altra sede di queste Linee Guida.

9.3.2. PROFILASSI SECONDARIA CON ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K

L'anticoagulazione iniziale, parenterale va somministrata almeno per 5 giorni e comunque fino a raggiungere un INR>2,0 sotto terapia anticoagulante orale iniziata parallelamente. Raggiunto questo valore per almeno 24 ore, la terapia parenterale può essere sospesa. I valori target dell'INR sono tra 2 e 3 di INR [14, 15].

La Tabella I presenta una proposta per la durata dell'anticoagulazione orale.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

9.3.3. Alternative agli antagonisti della vitamina K

L'eparina non frazionata somministrata per via sottocutanea non può essere considerata non inferiore ad altri trattamenti in termini di TVP ricorrente e di EP a tre mesi, ma sembra altrettanto sicura ed efficiente per quanto riguarda l'incidenza di emorragie maggiori e morte [16].

Le eparine a basso peso molecolare sono probabilmente efficienti come gli antagonisti della vitamina K nella prevenzione di TVP ed EP sintomatiche dopo un episodio di una TVP sintomatica, ma sono più costose. Il trattamento con eparine a basso peso molecolare è significativamente più sicuro in confronto agli antagonisti della vitamina K. Il trattamento con antagonisti della vitamina K rimane comunque il trattamento di scelta per la maggioranza dei pazienti [17].

9.3.4. Terapia compressiva

La terapia compressiva è indicata per ridurre la frequenza e la gravità della SPT. La terapia compressiva con una pressione applicata di 30-40 mmHg riduce l'incidenza della SPT circa della metà [18, 19].

9.3.5. Filtri cavali

Questa tematica è discussa in altra sede di queste Linee Guida.

Le seguenti raccomandazioni sono riportate ed adattate alle realtà Italiane dall'ACCP [15,20].

Raccomandazione 9.1. Si raccomanda terapia anticoagulante oltre 3 mesi per una TVP prossimale o per EP. (Grado 1B)

Raccomandazione 9.2. In pazienti con TVP della gamba o EP e senza tumore si raccomandano come terapia anticoagulante a lungo termine (primi tre mesi) dabigatran, rivaroxaban, apixaban o antagonisti della vitamina K. (Grado 2B)

Raccomandazione 9.3. In pazienti con trombosi e tumore si raccomanda EBPM piuttosto di anticoagulanti vitamina K antagonisti, dabigatran, rivaraoxaban, apixaban. (Grado 2C)

Raccomandazione 9.4. In TVP prossimali o EP susseguenti a chirurgia si consiglia terapia anticoagulante per almeno tre mesi (Grado 1B) ed anche per periodi più lunghi. (Grado 1B)

Raccomandazione 9.5. Per TVP o EP da causa non chirurgica transitoria si raccomanda terapia anticoagulante per almeno tre mesi (Grado 1B) e anche per un periodo limitato più lungo (Grado 1B), ma con raccomandazione di grado 2B di tre mesi di terapia piuttosto di una terapia prolungata in caso di basso rischio di sanguinamento e di grado 1B in caso di alto rischio di sanguinamento.

Raccomandazione 9.6. Per TVP periferica isolata, conseguenza di chirurgia o da rischio transitorio non chirurgico si raccomanda almeno 3 mesi di anticoagulazione (Grado 2C), 3 mesi piuttosto che una terapia più lunga (tipo 6,12 o 24 mesi). (Grado 1B)

Raccomandazione 9.7. In pazienti con TVP o EP senza causa e che sospendono la terapia anticoagulante e che non hanno controindicazioni all'aspirina si raccomanda aspirina come prevenzione di ricorrenza di malattia tromboembolica venosa (Grado 2B).

Raccomandazione 9.8. Per pazienti con una TVP isolata periferica che prendono anticoagulanti si raccomanda di somministrare gli stessi anticoagulanti come per pazienti con TVP prossimale. (Grado 1B)

Raccomandazione 9.9. Per pazienti con TVP isolata periferica che vengono controllati con Duplex seriati si raccomanda di non dare anticoagulazione se il trombo non aumenta (Grado 1B), si consiglia di anticoagulare se il trombo aumenta ma è limitato alle vene distali (Grado 2C) si raccomanda di anticoagulare se il trombo si estende nelle vene prossimali. (Grado 1B).

Bibliografia

1. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Website della Deutsche Gesellschaft für Phlebologie.
2. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003;107:122-30.

EPROOF MINERVA MEDICA

3. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003;107:14-8.
4. Kahn SR. Post-thrombotic syndrome after deep venous thrombosis: risk factors, prevention, and therapeutic options. Clin Adv Hematol Oncol 2009;7:433-5.
5. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC: Meta-analysis. The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2005;143:129-39.
6. Nettelbladt E, Wuppermann T. Klinische Untersuchungen der tiefen Beinvenenthrombose; in Wuppermann T, Richter A, (eds):Thrombose und Thrombosefolgen. Konstanz: Schnetztor, 1991.
7. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J *et al.* Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003;349:1227-35.
8. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB *et al.* Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. BMJ 2009;339:b2990.
9. Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 2009;35:50-9.
10. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R *et al.* D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2004;140:589-602.
11. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:454S-545S.
12. Bueller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F *et al.* Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2004;140:867-73.
13. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015;6. DOI: 10.1002/14651858.CD010956.pub2
14. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J *et al.* Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 2001;119:8S-21S.
15. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:454S-545S.
16. Vardi Moshe, Zittan Eran, Bitterman Haim: Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD006771.pub2
17. Andras Alina, Sala Tenna Adriano, Crawford Fay: Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012;10. DOI: 10.1002/14651858.CD002001.pub2
18. Brandjes DP, Bueller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H *et al.* Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet 1997;349:759-62.
19. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E *et al.* Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2004;141:249-56.
20. Kearon C *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315-52.

PROOF MINERVA MEDICA

10. Ulcera venosa degli arti inferiori

Premessa metodologica

Per questo paragrafo viene seguita la Metodologia GRADE riportata in Tabella I.

10.1. Definizione

Viene considerata buona pratica l'uso di una definizione standard di ulcere venose come lesione cutanea aperta della gamba o del piede che si verifica in un zona interessata da ipertensione venosa [1]. 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 il 75% di tutte le lesioni trofiche a carico di questo distretto [2]. Molti pazienti convivono per mesi o addirittura per anni con l'ulcera trattata con medicazioni locali, senza che venga minima-

Tabella I. — *Metodologia GRADE (da Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hyelec EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. Chest 2006;129:174-81).*

Grade	Description of recommendation	Benefit *vs.* risk	Methodologic quality of supporting evidence	Implications
1A	Strong recommendation, high-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, apply to most patients in most circumstance without reservation
1B	Strong recommendation, moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	RCTs without important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, apply to most patients in most circumstance without reservation
1C	Strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
2A	Weak recommendation, high-quality evidence	Benefits closely balanced with risk and burdens	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B	Weak recommendation, moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risk and burdens	RCTs without important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C	Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefit and risk, and burdens; Risk, benefit and burdens may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations; Other alternatives may be reasonable

RCTs: studi clinici controllati randomizzati.

PROOF MINERVA MEDICA

TABELLA II. — *Classificazione della malattia venosa cronica (MVC).*

Classificazione clinica

Classe 0 (C_0): assenza di segni clinici visibili o palpabili di malattia venosa
Classe 1 (C_1): presenza di teleangiectasie o vene reticolari
Classe 2 (C_2): presenza di vene varicose
Classe 3 (C_3): presenza di edema
Classe 4 (C_4): turbe trofiche di origine venosa: pigmentazione, eczema, ipodermite, atrofia bianca
Classe 5 (C_5): come classe 4 con ulcere cicatrizzate
Classe 6 (C_6): come classe 4 con ulcere in fase attiva

Classificazione eziologica

E_c: congenita (dalla nascita)
E_p: primitiva (da causa non identificabile)
E_s: secondaria (post-trombotica, post-traumatica, altre)

Classificazione anatomica

A_s: interessamento del sistema superficiale
A_d: interessamento del sistema profondo
A_p: coinvolgimento delle vene perforanti

Sistema superficiale: As

1 – teleangiectasie, vene reticolari safena interna
2 – al di sopra del ginocchio
3 – al di sotto del ginocchio
4 – safena esterna
5 – distretti non safenici

Sistema profondo: A_d

6 – vena cava inferiore
7 – vena iliaca comune
8 – vena iliaca interna
9 – vena iliaca esterna
10 – vene pelviche: genitali, legamento largo, altre vena femorale
11 – vena pelvica comune
12 – vena pelvica profonda
13 – vena pelvica superficiale
14 – vena poplitea
15 – vene di gamba o crurali: vene tibiali posteriori, vene tibiali anteriori, vene peroniere
16 – vene muscolari: vene gemellari, vene soleali, altre

Vene perforanti: A_p

17 – a livello di coscia
18 – a livello di gamba

Classificazione fisiopatologica

P_r: reflusso
P_o: ostruzione
P_{r+o}: ostruzione + reflusso

mente corretta la patologia venosa che ne sta alla base.

Classificazione

La classificazione della malattia venosa cronica (MVC) (Tabella II), basata sulle manifestazioni cliniche (C), sui fattori eziologici (E), la distribuzione anatomica (A), le condizioni fisio-patologiche (P) è internazionalmente riconosciuta e indicata nell'acronimo CEAP [2, 4]. Le ulcere venose vengono distinte in fase attiva (CEAP C_6) e cicatrizzate (CEAP C_5).

Epidemiologia

Dati epidemiologici riferiscono che le 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 ultrasettantenni [2]. La guarigione può essere ritardata od ostacolata dall'appartenenza dei pazienti a classi sociali medio-basse. La prognosi è poco favorevole tendendo 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 richiesto un prepensionamento [2].

Patogenesi

Studi autorevoli riconoscono che il microcircolo è l'organo bersaglio della stasi-ipertensione, da cui si difende inizialmente con vari meccanismi compensatori. Il danno endoteliale, le modificazioni di flusso e l'attivazione delle cellule ematiche sono alla base dello scompenso funzionale. Le alterazioni tessutali iniziano con lo stravaso delle macromolecole e con la flogosi e conducono progressivamente alla fibrosi, alla lipodermatosclerosi e all'ulcera. Il sistema linfatico è strettamente connesso con quello venoso. L'unità microcircolatoria è correlata al tessuto che la circonda e nella patogenesi dell'ulcera venosa la microangiopatia coinvolge anche i linfatici, in quanto l'aumentata permeabilità capillare determina un aumento di liquidi interstiziali drenabili. Se la capacità di trasporto linfatico supera le possibilità di drenaggio si ha l'edema. Spesso l'edema è flebolinfostasico e complica terapia, decorso e prognosi dell'ulcera venosa specialmente in caso di infiammazione [3].

EDITORIALE MINERVA MEDICA

Diagnosi

In tutti quei pazienti con sospetta ulcere venosa agli arti inferiori si consiglia che venga accertata la presenza della MVC [1]. La terapia delle ulcere venose si basa su un corretto approccio clinico-diagnostico oggi favorito dalla migliorata attendibilità ed accuratezza delle tecniche ultrasonografiche non-invasive in grado di fornire all'operatore quei dati morfo funzionali ed emodinamici che, a loro volta, permettono di porre indicazioni terapeutiche sempre più appropriate [2]. Di fronte a un paziente con ulcera venosa è indispensabile venire a conoscenza delle sedi di reflusso e quindi del coinvolgimento patologico dei tre sistemi venosi. Su questa base poggia una corretta impostazione terapeutica. Infatti in caso di reflusso superficiale isolato, l'abolizione di tale reflusso mediante metodica chirurgica permetterà la guarigione dell'ulcera in un'alta percentuale di casi. In caso di reflusso nel circolo profondo e nelle perforanti la strategia terapeutica sarà in relazione al tipo di danno valvolare delle vene profonde, al numero e al calibro delle perforanti incontinenti, alla risposta alla terapia compressiva. In casi più complessi, con patologia dei tre sistemi o con contemporanea presenza di ostruzioni venose, il trattamento sarà necessariamente personalizzato [3].

Raccomandazione 10.1.1. In tutti i pazienti portatori di ulcere venose dell'arto inferiore è indicato un inquadramento nell'ambito della classificazione delle malattie venose, includendovi la classe CEAP, il Venous Severity Score nonché una valutazione della qualità di vita, relativa e specifica per le malattie venose. (*Best practice*)

Raccomandazione 10.1.2. Si raccomanda, in tutti i pazienti portatori di lesioni conformi alla definizione di ulcera venosa dell'arto, una valutazione clinica volta alla ricerca di una malattia venosa cronica. (*Best practice*)

Raccomandazione 10.1.3. In tutti i pazienti con ulcera venosa è indicata l'identificazione di fattori condizionanti la guarigione dell'ulcera, nonché di altre eventuali cause di ulcera. (*Best practice*)

Raccomandazione 10.1.4. In tutti i pazienti con ulcera venosa è indicato l'esame dei polsi arteriosi e la misurazione dell'indice caviglia-braccio. (Grado 1B)

Raccomandazione 10.1.5. Nel paziente con ulcera venosa non è indicata una valutazione del microcircolo di routine, ma una valutazione selettiva, complementare nel corso di terapie avanzate. (Grado 2C)

Raccomandazione 10.1.6. In tutti i pazienti con sospetto di ulcera venosa si raccomanda una completa valutazione eco-Doppler degli arti inferiori. (Grado 1B)

Raccomandazione 10.1.7. Nella valutazione del paziente con ulcera venosa la pletismografia è indicata solo come esame complementare all'eco-color-Doppler. (Grado 2B)

Raccomandazione 10.1.8. La flebografia tomografica computerizzata, flebografia a risonanza magnetica, flebografia con mezzo di contrasto, e l'ecografia intravasale (IVUS) sono indicate, nei pazienti sospetti per ulcere venose, qualora siano necessari ulteriori esami per la diagnosi di ostruzione — trombotica o meno — delle vene iliache oppure nella programmazione di procedure venose chirurgiche o endovascolari. (Grado 2C)

Punti chiave

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

— 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-

— La metodica eco-color-Doppler è da riservarsi alla definizione della localizzazione e della morfologia della patologia e come esame di II livello o preoperatorio.

— 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.

EDIZIONE MINERVA MEDICA

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

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

10.2. Manifestazione 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 [2].

Raccomandazione 10.2.1. Nel paziente con ulcera venosa non è indicato l'esame colturale di routine dell'ulcera venosa, che è indicato invece in presenza di infezione clinicamente evidente. (Grado 2C)

Raccomandazione 10.2.2. È indicata la biopsia dell'ulcera venosa, quando non migliora nonostante 4-6 settimane di terapia standard locale e compressiva, e inoltre in tutti i casi di ulcera atipica. (Grado 1C)

Raccomandazione 10.2.3. È indicata l'esecuzione di test per trombofilia nel paziene con storia di ripetute trombosi venose e ulcere venose recidivanti. (Grado 2C)

10.3. Terapia

La terapia delle ulcere venose è un problema vastissimo, ma non risolto, essendo queste lesioni lente nella riparazione e facilmente recidivanti [4]. L'elevazione dell'arto inferiore in posizione di scarico e l'elastocompressione per il controllo dell'edema, oltre alla medicazione locale in caso di complicanza ulcerativa, sono infatti i fondamenti della terapia conservativa ma non correggono il disturbo emodinamico responsabile della flebopatia [4]. Il trattamento base dell'ulcera venosa, come detto, è rappresentato dalla terapia compressiva, che ha la proprietà di ridurre il reflusso venoso e l'ipertensione venosa deambulatoria [5]. La correzione chirurgica del reflusso venoso superficiale è in grado di abolire un concomitante reflusso profondo segmentario e ottenere la guarigione di un'ulcera in un'alta percentuale di casi [6]. La chirurgia ha inoltre dimostrato di avere un ruolo prevalente nella prevenzione delle recidive [7]. Ma l'esistenza di ulcere refrattarie, almeno il 30% non risulta guarita dopo un anno di trattamento [8], la mancanza di *compliance* alla compressione da parte di alcuni pazienti e la presenza di quadri emodinamici complessi non suscettibili di terapia chirurgica, ha indotto gradualmente all'uso suppletivo di farmaci di vario tipo (già dimostratasi attivi su segni e sintomi dell'insufficienza venosa cronica), da cui ci si aspetta un miglioramento dei sintomi connessi all'ulcera e la riduzione dei tempi di guarigione [9, 10]. Oggi appare peraltro indispensabile stabilire l'aderenza del loro uso ai riconosciuti principi della Medicina Basata sulle Evidenze (EBM), cioè al "cosciente, esplicito, giudizioso uso delle migliori evidenze cliniche nel prendere decisioni riguardanti la salute del paziente". Sarebbe erroneo, però, ritenere che le decisioni cliniche debbano dipendere esclusivamente dai risultati degli studi scientifici. Gli stessi ideatori del metodo precisano, infatti, che: "*le evidenze cliniche, cioè i risultati di trial controllati e randomizzati non possono sostituire la valutazione dell'efficacia nella pratica, cioè l'esperienza diretta*" [11] e ciò appare soprattutto vero in malattie come l'ulcera, in cui la pratica quotidiana appare preziosa fonte di conoscenza. Su questa base, la definizione dell'EBM è stata così modificata: da medicina basata sulle evidenze a medicina basata sulle prove di efficacia (scientifiche e personali). È stata, infatti, soprattutto l'esperienza diretta, oltre che i risultati di incontestabili recenti studi, a modificare l'opinione sulla

validità delle terapie sistemiche cosiddette vasoattive, la cui scarsa efficacia, fino a qualche anno fa, era sostenuta da lavori clinici e Linee Guida [3].

Punti chiave

— 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.

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 [4].

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 [2].

Raccomandazione 10.3.1. Per la Prevenzione Primaria nelle Classi CEAP C3-C4 di malattia venosa primitiva, conseguente ad un reflusso valvolare primitivo, si raccomanda la compressione, fino al ginocchio od alla coscia, con pressione 20-30 mmHg alla caviglia. (Grado 2C)

Raccomandazione 10.3.2. Per la Prevenzione Primaria nelle Classi CEAP 1-4 dopo trombosi venosa, si raccomanda la compressione fino al ginocchio od alla coscia con pressione 30-40 mmHg alla caviglia. (Grado 1B)

Raccomandazione 10.3.3. Poiché la sindrome post-trombotica è spesso evento precursore delle ulcere venose, si raccomanda il trattamento più efficace ed *evidence-based* in acuto della TVP. (Grado 1B)

Raccomandazione 10.3.4. Per attenuare l'eventualità e la gravità di una sindrome post-trombotica, dopo una TVP si raccomanda l'uso preferenziale di una eparina a basso peso molecolare, per almeno tre mesi, rispetto agli antagonisti della vitamina K. (Grado 2B)

Raccomandazione 10.3.5. Qualora possibile è indicato l'uso di fibrinolisi mediante catetere nel paziente a basso rischio di sanguinamento portatore di trombosi iliocavale insorta da meno di due settimane. (Grado 2B)

Raccomandazione 10.3.6. Nel paziente in classe CEAP C_1-C_4 è indicato il corretto stile di vita, il controllo del peso corporeo, il regolare esercizio fisico, la posizione di "scarico" degli arti a riposo, l'attenta cura della cute e l'utilizzo di calzature adatte. (*Best practice*)

Raccomandazione 10.3.7. Nei pazienti asintomatici in classe CEAP C_1-C_2 — sia per malattia primitiva che secondaria — non sono indicate manovre interventive per la prevenzione delle ulcere venose. (Grado 2C)

10.4. Terapia compressiva

Il trattamento dell'ulcera venosa risente efficacemente della terapia compressiva, di solito successiva a detersione chirurgica e/o farmacologia locale, mediante calze elastiche terapeutiche e sistemi di calze elastiche, bendaggio rigido medicato e non, bendaggio multistrato, compressione pneumatica intermittente. Partsch in una revisione della letteratura, 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.

MINERVA MEDICA

Come già evidenziato sia da Partsch nel 2008 e successivamente da Mariani nel 2009, non vi sarebbe chiara superiorità di un sistema di bendaggio rispetto ad altri anche se in una revisione sistematica della letteratura O'Meara nel 2008 si evidenzia come 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 anelastica. Per quanto concerne i sistemi multicomponenti quelli a 4 strati sembrano essere più efficaci dei 2 o 3 strati o dei bendaggi singoli a corto allungamento. Inoltre, in un RCT del 2011 Mosti 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 dimostrando che i due sistemi hanno mostrato pari efficacia. Anche i sistemi compressivi costituiti da calze elastiche singole o sovrapposte con compressione >40 mmHg sono efficaci nella guarigione delle ulcere venose. Una recente metanalisi del 2009 Amsler 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.

Alcuni Autori hanno sottolineato che in molti studi riportati in letteratura la pressione esercitata dai diversi sistemi compressivi non sia stata sempre misurata, per cui la modalità di applicazione dei bendaggi anelastici resta ignota, ma è vero anche 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. La conclusione sarebbe che la compressione attuata mediante bendaggi anelastici, se ben applicati, esercitano una pressione sicuramente superiore a quella delle calze o dei kit elastici, e pertanto risulterebbero essere la più efficace [2].

Raccomandazione 10.4.1. Nel paziente con ulcera venosa è raccomandata la terapia compressiva. (Grado 1A)

Raccomandazione 10.4.2. Nel paziente con ulcera venosa è indicata la terapia compressiva per diminuire il tasso di recidiva di ulcera. (Grado 2B)

Raccomandazione 10.4.3. Nel trattamento dell'ulcera venosa è indicato l'uso di bende compressive multistrato *versus* bende a strato singolo. (Grado 2B)

Raccomandazione 10.4.4. Nei pazienti con ulcere venose e sottostante arteriopatia cronica ostruttiva, non è indicata la terapia compressiva qualora l'indice di Windsor sia uguale o inferiore a 0,5 oppure la pressione arteriosa misurata alla caviglia sia al di sotto di 60 mmHg. (Grado 2C)

Punti chiave

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

— La calza elastica terapeutica che eserciti una pressione di 30-40 mmHg alla caviglia sono efficaci nella terapia della ulcera venosa.

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

10.5. Trattamento locale (*wound care*)

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

EDITORIALE MINERVA MEDICA

dell'essudato, di un'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. È 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) [2].

Raccomandazione 10.5.1. È indicata la pulizia dell'ulcera venosa, all'inizio della terapia ed ad ogni cambio della medicazione, mediante una soluzione neutra, non tossica od irritante; la pulizia va eseguita con il minor trauma chimico o meccanico possibile. È indicato inoltre l'uso di medicazione locale in grado di assorbire l'eccesso di essudato e proteggere la cute perilesionale mantenendo un ambiente umido. (Grado 2C)

Raccomandazione 10.5.2. Nel trattamento dell'ulcera venosa, si raccomanda un attento e scrupoloso *debridement* al momento della prima valutazione, asportando tessuto chiaramente necrotico, materiale infetto od eventuali accumuli di cellule morte o senescenti. (Grado 1B). È indicata inoltre l'esecuzione di ulteriori manovre di *debridement* più appropriato, autolitico, meccanico, enzimatico, biologico, oppure chirurgico mediante strumenti taglienti, così da ottenere e mantenere un letto della ferita pulito ed adatto alla guarigione. (Grado 2B)

Raccomandazione 10.5.3. Si raccomanda l'uso di anestetico locale (topico o iniettabile) in caso di debridement chirurgico di un'ulcera venosa. In casi selezionati potrebbe essere necessario il ricorso a un'anestesia locoregionale o generale. (Grado 1B)

Raccomandazione 10.5.4. In alternativa al *debridement* chirurgico abituale è indicato il *debridemente* idrochirurgico. (Grado 2B)

Raccomandazione 10.5.5. Non è indicato l'uso routinario di medicazioni locali contenenti fattori antimicrobici nel trattamento dell'ulcera non infetta. (Grado 2A)

Raccomandazione 10.5.6. In caso di importante dermatite associata a ulcera venosa, è indicato l'uso locale di steroidi così da ridurre i sintomi legati alla dermatite e il rischio di ulcerazioni secondarie. (Grado 2C)

10.6. La medicazione

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.

Punti chiave

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

10.7. Terapia farmacologica

Già nel 2008 Raskob sosteneva che la terapia farmacologica doveva essere impiegata, sempre associata alla compressione quando la soluzione chirurgica non fosse utilizzabile o quando questa non avesse fornito il risultato atteso. Questa 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. Viene consigliata, come sostenuto da Raffetto nel 2008 e successivamente

EDITORIALE MINERVA MEDICA

da Serra nel 2013, anche il controllo farmacologico dell'eccessiva attività delle metalloproteasi nel letto della lesione. Attualmente vengono comunemente impiegati agenti profibrinolitici, bioflavonoidi, prostanoidi e pentossifillina. Tuttavia sia in una revisione sistematica della letteratura, che riporta prove di efficacia per la pentossifillina, sia in alcune meta-analisi che includono trials non randomizzati, viene messo in evidenza da alcuni autori, come questa non sia esente da eventi avversi e controindicazioni, per possibile eterogeneità.2 Altri Autori come Raskob nel 2008, Coleridge- Smith nel 2009 e Gloviczki nel 2011, in una meta-analisi dimostrano l'efficacia della FFPM nel ridurre i tempi di guarigione delle ulcere, mentre in una più recente review, Apollonio nel 2012, in diverse Linee guida internazionali, ne raccomanda l'uso. Per quanto concerne l'impiego dei flebotonici 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.2 Nelson nel 2001 in un RCT evidenzia l'efficacia del mesoglicano nel trattamento delle lesioni cutanee. Raskob nel 2008, Nelson e Apollonio nel 2011, in tre RCT ed in altri studi, indicano che il sulodexide accelera la riepitelizzazione delle ulcere, mentre Coleridge-Smith nel 2009 sostengono come l'iloprost si sia mostrato efficace in un solo studio ben condotto, ma con numerosità del campione esigua [2].

Raccomandazione 10.7.1. Nell'ulcera venosa di vecchia data oppure di grande dimensione si raccomanda, in associazione alla terapia compressiva, una terapia con pentossifillina oppure frazioni purificate di flavonoidi. (Grado 1B)

Raccomandazione 10.7.2. Non è indicato l'uso di farmaci antinfiammatori nel trattamento dell'ulcera venosa (Grado 2C)

Punti chiave

— La terapia farmacologica deve essere impiegata, sempre associata alla compressione.

— La terapia farmacologica, associata all'elastocompressione, facilita e accelera la guarigione dell'ulcera.

— La terapia farmacologica con pentossifillina facilita la guarigione delle ulcere venose.

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

10.8. Antibiotici ed antimicrobici

I nuovi orientamenti nella gestione delle ferite infette sono basati sul chiarimento delle tappe evolutive della contaminazione batterica e sulla precisa definizione dei criteri clinici identificativi dell'infezione [12]. È ben noto come tra l'ospite umano sano e i microrganismi cutanei sussista un rapporto di equilibrio. La flora batterica normale può anzi esercitare una valida protezione contro microrganismi più aggressivi e contribuire, in caso di lesioni, all'evoluzione dei processi riparativi [13]. Da ciò deriva che ogni ferita può acquisire batteri senza necessariamente infettarsi e che tale evenienza, rapportata alla durata della lesione, rende pressoché inevitabile la presenza di microrganismi nelle ulcere venose [14]. La ricerca degli ultimi anni ha peraltro accertato che, in assenza di idonee condizioni ambientali e in presenza di valide difese da parte dell'ospite, le specie microbiche non hanno possibilità di riprodursi e non ostacolano quindi la normale evoluzione dell'ulcera [15]. L'interazione batteri-ospite è al centro del problema e da essa derivano nuovi orientamenti diagnostici e terapeutici. Si deve innanzitutto distinguere la virulenza, possibilità generica del microrganismo di provocare danni nell'ospite, dalla patogenicità, capacità reale di danno per presenza di fattori favorenti la riproduzione e per superamento dei meccanismi difensivi dell'ospite [16].

I criteri per diagnosticare la presenza di un infezione sono essenzialmente clinici e sono rappresentati da:

— aumento dell'essudato, cambiamento di colore (la tinta verdastra indica la presenza di *Pseudomonas aeruginosa*);

— cattivo odore;

MINERVA MEDICA

— allargamento dei margini, formazione di zone sottominate, produzione di tessuto di granulazione anormale (facilità al sanguinamento, colore brunastro);

— fondo opaco, possibile presenza di aree necrotiche.

I metodi qualitativi con tampone risultano, per la loro maneggevolezza, i più usati. Nella loro valutazione peraltro occorre tener presente la possibile variazione delle risposte, anche a distanza di brevi lassi di tempo, rapportabile ai mutamenti delle popolazioni batteriche presenti. Metodi più complessi prevedono il rilievo del PH, che diviene alcalino nell'infezione conclamata, e l'esame colturale tramite biopsia, che permette di valutare la presenza di batteri in profondità e di monitorarne l'entità della proliferazione [17].

È ben noto che la flora batterica delle ulcere venose è polimicrobica e dimostra una complessa eziologia, così come è ormai acquisito che le ulcere senza segni clinici di infezione sono altamente colonizzate. L'effettuazione dell'esame colturale sarebbe quindi indicata solo in presenza di tali segni, considerando che solo il 20% delle ulcere venose colonizzate da stafilococco aureo, enterobatteri e *Pseudomonas* sviluppano infezione, comparate al 60% di quelle arteriose e diabetiche [18].

Raccomandazione 10.8.1. In caso di ulcera venosa si raccomanda l'uso per via sistemica di antibiotici mirati contro microrganismi grampositivi nel trattamento della cellulite perilesionale (infiammazione ed infezione della cute e del sottocute intorno all'ulcera). (Grado 1B)

Raccomandazione 10.8.2. Non è indicata, in assenza di segni clinici di infezione, una terapia sistemica antimicrobica nella cura dell'ulcera venosa con segni di colonizzazione o presenza di biofilm. È indicata invece in associazione a un *debridement* meccanico una terapia antimicrobica in presenza di segni clinici di infezione e riscontro >100.000 CFU/g tessuto analizzato o nell'ulcera venosa criticamente colonizzata da batteri di difficile eradicazione (ad esempio streptococchi beta-emolitici, *Pseudomonas* oppure *Stafilococci* resistenti) anche in presenza di minori livelli di CFU. (Grado 2C)

Raccomandazione 10.8.3. Si raccomanda, nell'ulcera venosa con evidenza di infezione in atto, l'uso di antibiotici per via sistemica selezionati sulla base dell'antibiogramma. L'uso di antibiotici per via orale dovrà essere limitata a due settimane, a meno che non vi siano segni di persistenza dell'infezione. (Grado 1C)

Raccomandazione 10.8.4. Non si raccomanda l'uso di antibiotici locali nel trattamento delle ulcere venose infette. (Grado 2C)

Punti chiave

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

10.9. Terapia chirurgica

La terapia conservativa, che pure ha un ruolo importante, specie in prima istanza, nella guarigione delle ulcere, si è però rivelata poco efficace nella prevenzione delle recidive a distanza se non supportata dalla correzione chirurgica della turba emodinamica che ne è la causa [2].

Nel trattamento dell'ulcera venosa la chirurgia non è da considerarsi in alternativa al trattamento conservativo, bensì ad esso complementare [2].

Il trattamento chirurgico dell'ulcera venosa può essere rivolto ala correzione dell'alterazione emodinamica di base oppure alla copertura dell'ulcera mediante innesti cutanei allo scopo di ridurre i tempi di guarigione [3].

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.

È stato dimostrato in molti trials osservazionali che la correzione di un reflusso venoso superficiale può favorire una rapida e duratura guarigione delle ulcere venose; si è anche notato che la chirurgia del circolo superficiale, rispetto alla semplice terapia compressiva, non riduce tanto i tempi di guarigione, quanto l'incidenza delle recidive [2]. Anche l'abolizione del reflusso superficiale mediante termoa-

PERSONAL MINERVA MEDICA

blazione laser o radiofrequenza, o ablazione chimica mediante scleroterapia con schiuma facilita la guarigione dell'ulcera 2.

Raccomandazione 10.9.1. Nell'ulcera venosa (C_6) ed in presenza di vene superficiali incontinenti con reflusso assiale diretto verso il letto dell'ulcera, è indicata, in aggiunta alla terapia compressiva abituale, l'ablazione di dette vene per ottenere la guarigione dell'ulcera. (Grado 2C)

Raccomandazione 10.9.2. Nell'ulcera venosa (C_6) attiva o guarita e in presenza di vene superficiali incontinenti con reflusso assiale diretto verso il letto dell'ulcera, si suggerisce, in aggiunta alla terapia compressiva abituale, la ablazione di dette vene per prevenirne la recidiva. (Grado 1B)

Raccomandazione 10.9.3. Nell'ulcera venosa (C_6) attiva oppure guarita (C_5) ed in presenza di rami perforanti patologici (flusso centrifugo più lungo di 500 millisecondi, diametro del vaso superiore ai 3,5 mm) situati al di sotto oppure in corrispondenza dell'ulcera, si suggerisce, in aggiunta alla terapia compressiva abituale, l'ablazione dei perforanti patologici per favorire la guarigione dell'ulcera oppure prevenirne la recidiva. (Grado 2C)

Raccomandazione 10.9.4. Nell'ulcera venosa in cui gioverebbe l'ablazione di rami perforanti patologici, se ne raccomanda il trattamento per via percutanea, mediante scleroterapia eco-guidata oppure ablazione termica endovenosa (laser- o radioterapia) piuttosto che per via chirurgica, per evitare di incidere la cute in zone sofferenti. (Grado 1C)

Punti chiave

— La correzione del reflusso venoso superficiale è indicata, in aggiunta alla abituale terapia compressiva, per ottenere la guarigione dell'ulcera venosa e/o la riduzione dell'incidenza delle recidive.

— La chirurgia si avvale di diverse tecniche operatorie, la cui scelta va personalizzata caso per caso; è sempre bene evitare di incidere la cute in zone sofferenti.

— La chirurgia del circolo venoso profondo, (turba emodinamica da insufficienza venosa profonda primaria, sindrome post-trombotica, agenesia valvolare, danno anatomico valvolare, presenza di ostruzioni) si avvale di metodiche selezionate ed è da eseguirsi in aggiunta alla abituale terapia compressiva.

10.10. Terapia chirurgica rigenerativa e ricostruttiva

La chirurgia rigenerativa-ricostruttiva si pone come prospettiva terapeutica proprio per quelle lesioni cutanee croniche che non guariscono con le terapie convenzionali (mediche o chirurgiche) sia perché sono insorte da tempo, sia perché interessano strutture profonde, sia perché hanno raggiunto notevoli dimensioni [3].

Gli innesti autologhi liberi hanno i vantaggi di offrire bassi costi, un tempo limitato di esecuzione e la possibilità di essere eseguiti anche ambulatorialmente. Quelli a tutto spessore inoltre offrono una migliore copertura estetica, meccanica e funzionale. Tra gli svantaggi vengono annoverati la limitata estensione delle aree donatrici disponibili, un attecchimento più lento e difficoltoso e la possibile scarsa *compliance* del paziente all'esecuzione di un prelievo di cute in altra sede [3].

L'azione della cute omologa si esplica fornendo supporto alle cellule del fondo delle ulcere, stimolando così la crescita cellulare. L'adesione della cute omologa al fondo dell'ulcera è un segnale positivo di funzione attiva della stessa. L'innesto della cute glicerolizzata è più indicato in quanto tende a consumarsi più lentamente e pertanto non macera l'innesto [3].

I tessuti cutanei bioingegnerizzati hanno mostrato una buona capacità di promozione del processo di riparazione tessutale delle ulcere venose croniche I tessuti cutanei bioingegnerizzati hanno mostrato una buona capacità di promozione del processo di riparazione tessutale delle ulcere venose croniche [3].

La cute artificiale a doppio strato, in associazione a compressione, aumenta significativamente la percentuale di guarigione delle ulcere venose rispetto alla semplice medicazione con compressione.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

La cute artificiale a doppio strato, in associazione a compressione, aumenta significativamente la percentuale di guarigione delle ulcere venose rispetto alla semplice medicazione con compressione [3].

Raccomandazione 10.10.1. Non è indicato l'uso della cute a doppio strato quale terapia di prima scelta nel trattamento dell'ulcera venosa. (Grado 2B)

Raccomandazione 10.10.2. È indicato l'uso della cute a doppio strato in aggiunta alla terapia compressiva in casi selezionati di grandi ulcere venose che, dopo 4-6 settimane di cura, non mostrano segni di guarigione. (Grado 2B)

Raccomandazione 10.10.3. È indicato l'uso di innesti di cute allogena coltivata a doppio strato (con sia lo strato dermico che epidermico) per aumentare le possibilità di guarigione nei pazienti con ulcere recalcitranti (che dopo 4-6 settimane di cura, non mostrano segni di guarigione) in aggiunta alla terapia compressiva abituale. (Grado 2A)

Raccomandazione 10.10.4. Suggeriamo l'uso di tessuti intestinali porcini oltre alla terapia compressiva abituale nel trattamento delle ulcere che, dopo 4-6 settimane di terapia abituale, non mostrano segni di miglioramento. (Grado 2B)

Punti chiave

— La cute artificiale a doppio strato, in associazione alla compressione, aumenta significativamente la percentuale di guarigione delle ulcere venose rispetto alla semplice medicazione con compressione.

10.11. Altre metodiche

Pressione topica negativa (TNP)

Una Cochrane del 2011, WUWHS nel 2008 e lo EWMA del 2007 ritengono la che la TNP, nella pratica corrente, sia molto efficace nell'ottenere la detersione dell'ulcera in tempi più brevi rispetto ad ogni altra medicazione, sebbene sia necessario il rigoroso rispetto delle indicazioni, essendo in particolare controindicata in presenza di tessuti granuleggianti o sanguinanti [2].

Ultrasuoni e campi elettromagnetici

La terapia con Ultrasuoni è ininfluente sulla guarigione dell'ulcera.

Non ci sono prove nel promuovere la guarigione mediante l'applicazione dei Campi elettromagnetici, sebbene il meccanismo d'azione e gli effetti biologici siano interessanti [2].

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. In alternativa il problema può essere meglio risolto dal drenaggio linfatico manuale benché attualmente manchino evidenze e studi a riguardo [2].

Raccomandazione 10.11.1. Non é indicato, nel trattamento dell'ulcera venosa, l'uso di terapie a pressione negativa quale terapia di prima scelta. (Grado 2C)

Raccomandazione 10.11.2. Non è indicato, nel trattamento dell'ulcera venosa, l'uso di stimolazione elettrica. (Grado 2C)

Raccomandazione 10.11.3. Non è indicato, nel trattamento dell'ulcera venosa, l'uso di terapie a ultrasuoni quale terapia abituale. (Grado 2B)

Raccomandazione 10.11.4. Nel paziente con ulcera venosa è indicato l'utilizzo di dispositivi a pressione pneumatica intermittente qualora altri tipi di terapia compressiva non siano disponibili o non possano essere usati o ancora non abbiano dato risultati. (Grado 2C)

Raccomandazione 10.11.5. Nel paziente con ulcera venosa che mostri segni di mal-

PROOF MINERVA MEDICA

nutrizione è indicata una valutazione nutrizionale; se il sospetto di malnutrizione viene confermato, è indicato l'uso di supplementi nutrizionali. (*Best practice*)

Raccomandazione 10.11.6. Nel paziente con ulcera venosa sono indicate un'attività fisica sotto supervisione per migliorare la funzione di pompa muscolare e per ridurre dolore, la terapia balneare per migliorare il tono della cute. (Grado 2B)

Raccomandazione 10.11.7. Nel paziente con ulcera venosa non sono indicati il drenaggio linfatico manuale e l'uso della luce ultravioletta quali terapie complementari. (Grado 2C)

Punti chiave

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

— Non vi sono evidenze a favore dell'uso di laser, ultrasuoni e campi magnetici nella terapia delle ulcere.

Bibliografia

1. The American College of Phlebology and the Union Internationale de Phlébologie Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery_ and the American Venous ForumJ Vasc Surg 2014;60:3S-59S0741-5214.
2. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, De Franciscis S, Gasbarro V. Linee Guida Collegio Italiano di Flebologia Revisione 2013 ACTA PHLEBOL 2013;14(Suppl. 1 al N. 2):1-160.
3. Guarnera G, Bonadeo P, Marchitelli E, Crespi A. Documento di posizionamento A.I.U.C. – La terapia farmacologica e chirurgica dell'ulcera venosa. Acta Vulnol 2010;8:205-50.
4. Linee guida SICVE: Trattamento chirurgico dell'insufficienza venosa cronica [Internet]. Available from: www.sicve.it/consensi-e-linee-guida/ [cited 2016, Sep 30].
5. Partsch H, Flour M, Coleridge-Smith P *et al.* Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease. Consensus based on experimental data and scientific evidence. Int Angiology 2008;27:193-219.
6. Guarnera G. Combined superficial and deep vein reflux in venous ulcers: operative strategy. EWMA Journal 2009;98;40-3.
7. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M *et al.* Long-term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomized controlled trial. Br Med J 2007;335:83-7.
8. Margolis DJ, Berlin JA, Sroni BL. Which venous leg ulcers will heal with limb compression beandages? Am J Med 2000;109:15-9.
9. Italian College of Phlebology. Guidelines for the diagnosis and therapy of the veins and lymphatic vessels. Int Angiol 2005;24:107-68.
10. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease; an update of the available evidence. Curr Vasc Pharmacol 2009;(3):303-8.
11. Sackett DL, Rosemberg WM, Gray JA *et al.* Evidence based medicine: what is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2.
12. EWMA position Document: identifying criteria for wound infection. 2005
13. Kupper TS, Fuhbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanism and clinical conseguence. Nat Rev Immunol 2004;4:211-22.
14. Gjødsbøl K, Christensen JJ, Karlsmark T, Jørgensen B, Klein BM, Krogfelt KA. Multiple bacterial species resident in chronic wound: a longitudinal study. Int Wound J 2006;3;226-31.
15. Wilson JW, Schurr MJ, LeBlanc CL *et al.* Mechanism of bacterial pathogenicity. Postgrad Ed J 2002;78:216- 24.
16. Cassadeval A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. Infect Immun 1999;67:3703-13.
17. De Leo C, Cappotto F, Tagliero A, Fusco A. L'indagine microbiologica. In: Guarnera G, Papi M, editors. II ed. L'ulcera cutanea degli arti inferiori. Saronno: Editrice Monti; 2000.
18. Schimidt K, Debus E, Jessberger ST. Bacterial population of chronic crural ulcers: is there a difference between the diabetic, the venous and the arterial ulcer? Vasa Feb 2000;29:62-70.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT

PROOF
MINERVA MEDICA

PROOF
MINERVA MEDICA