

LINEE-GUIDA  
PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO  
DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA

SIAPAV, Siset, SIDV-GIUV, CIF

**Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare**  
(SIAPAV, Presidente Prof. Giuseppe Maria Andreozzi)

**Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e Trombosi**  
(Siset, Presidente Prof. PierMannuccio Mannucci)

**Società Italiana di Diagnostica Vascolare**  
(SIDV-GIUV, Presidente Prof. Giuseppe Nuzzaci)

**Collegio Italiano di Flebologia**  
(CIF, Presidente Prof. Claudio Allegra)

## PREFAZIONE

L'ascesa, negli ultimi 30 anni, della epidemiologia clinica come substrato scientifico del pensiero clinico e terapeutico ha prodotto radicali mutamenti nel modo di ragionare e di operare del medico. Il rigoglioso sviluppo e la moltiplicazione dei trials clinici controllati ha permesso di dimostrare la fondatezza di alcune scelte diagnostiche o terapeutiche, e i limiti o l'insufficienza di altre. La sempre maggiore importanza che viene data al rapporto "rischio-beneficio" impone inoltre di indicare e privilegiare quelle procedure che forniscono il massimo risultato diagnostico e terapeutico compatibile con un rischio iatrogeno basso o comunque accettabile rispetto alla condizione morbosa, all'età e alle caratteristiche del paziente. D'altra parte, la sempre maggiore importanza assunta dalla cosiddetta "health economy" ci impone di individuare anche quali sono, tra le procedure possibili, quelle che in una visione sinottica di efficacia, sicurezza e costo permettono di ottenere il massimo dei risultati diagnostici e terapeutici con un carico economico accettabile per la comunità, e tale da non sottrarre ingiustificatamente un eccesso di risorse al "monte" economico destinato a tutti i settori della sanità.

Questi sono i principi della "medicina basata sulla evidenza" (o, meglio, sulle "prove di efficacia"). Applicare una "medicina basata sulle prove" significa abbandonare la vecchia medicina che poggiava sulla ipotesi autorevole ed elegante, su "tentativi" di applicare terapie soltanto in base al meccanismo di azione dei farmaci, sui precetti "di scuola" talora basati sull'opinione del Maestro a sua volta formatasi sul caso singolo, magari clamoroso, ma non suffragato da verifiche adeguate e diligenti.

Tuttavia, nemmeno la "medicina delle prove di efficacia" risolve tutti i problemi; anzi, ne apre di nuovi per motivi sia teorici che pratici. Tutti conosciamo i meriti, ma anche i limiti degli studi clinici controllati. La loro rappresentatività e traducibilità nell'atto clinico è variamente influenzata dalla eccessiva o scarsa selezione delle casistiche arruolate. La loro "verità" è comunque una verità probabilistica che può sempre essere smentita nel singolo caso. Il messaggio che spesso ci portano è quello che "bisogna" trattare un grande numero di casi per avere un risultato positivo (il che al limite sembra indicare che tanti casi vengono trattati inutilmente). La preferenza data ai cosiddetti "hard endpoints" o "obiettivi consistenti" è certo aderente alla più facile misurabilità di tali eventi "duri" (come la morte, l'infarto, l'ictus, ecc.) rispetto a quelli "morbidi", ma spesso non soddisfa il desiderio del paziente di vivere non solo più a lungo, ma anche e soprattutto meglio, e quello del medico di alleviare le sofferenze del malato anche in assenza di eventi maggiori.

Sono preparati i medici di oggi ad accettare ed applicare questa nuova medicina, ed anche a comprenderne i limiti?

La risposta è no, almeno riferendoci a chi non si occupa direttamente di ricerca clinica. Purtroppo nelle Università e nelle scuole di specializzazione non si insegna come leggere e valutare uno studio clinico. Non avendo strumenti critici a disposizione il medico rischia di divenire un recettore passivo di nozioni imprecise, non dimostrate, o, talora, abilmente orientate verso interessi di vario tipo. Aiuta, senz'altro, la corretta scelta delle fonti, cioè la consapevolezza di quali sono le riviste di cui "ci si può fidare" per l'avvedutezza e il rigore che esercitano nell'accettare lavori per la pubblicazione. Ma anche su questo punto c'è poco accordo: talora, anche all'interno della stessa specialità (e figuriamoci all'esterno) sembra che diversi gruppi leggano letterature diverse, e quindi "giurino" su "Vangeli" differenti, spesso contrastanti. Per questo, leggere la "letteratura giusta" non basta se non vi è una autonoma capacità di giudizio del valore e dell'applicabilità di ciò che si legge.

In questo panorama nascono e proliferano le "Linee Guida" che hanno lo scopo di tentare di dare una base di uniformità al comportamento clinico del medico. Chiaramente l'obiettivo delle linee guida non può e non deve essere quello di dettare leggi direttamente operative, valide in tutte le proteiformi realtà della clinica vissuta sul campo. Né le linee guida sono "protocolli" diagnostici o terapeutici; questi ultimi sono da un lato più prescrittivi, dall'altro fortemente legati alla realtà contingente di una struttura, con le sue risorse umane, logistiche, strumentali, organizzative.

Le linee guida sono invece uno strumento di lavoro che un gruppo di persone qualificate, attraverso un preciso percorso di documentazione, valutazione, discussione e stesura, mette a disposizione dei medici al fine di dare loro quel substrato culturale che è indispensabile per potere, caso per caso, decidere il migliore comportamento diagnostico, terapeutico e di management del paziente.

Una limitazione alla libertà dell'atto medico? Ma in nessun campo delle attività umane esiste libertà assoluta: essa sarebbe la negazione del concetto stesso di libertà. I limiti della libertà dell'atto medico sono ben chiari: sono la cultura e l'aggiornamento, l'esperienza il più possibile formalizzata e registrata, il diritto del paziente ad avere la cura migliore possibile ed il diritto della comunità a che le risorse della sanità non vengano sperperate.

Per tutti questi motivi il Consiglio Direttivo della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare, già dagli anni della mia Presidenza (1997-99), ha voluto fortemente la costituzione di gruppi "ad hoc" per la produzione di linee guida per le più importanti patologie di nostra competenza. Il Prof. Giuseppe Andreozzi, allora Segretario e ora Presidente, è stato ed è tra i più convinti assertori di questa linea.

Il gruppo per le linee guida sulla Trombosi Venosa Profonda, coordinato da Gualtiero Palareti, ha messo insieme a lavorare intorno ad un tavolo le molte anime dell'Angiologia italiana: dalla componente prettamente clinica, a quella emodinamico-strumentale, a quella della fisiopatologia trombotica, della farmacologia clinica, dell'approccio chirurgico ed interventistico. Ne è uscito un testo che, a mio avviso, è di grande spessore culturale ed informativo, e rende ragione, con lodevole equilibrio, a quanto c'è di valido nei diversi orientamenti di quelle molte "anime". Certo, le linee guida non sono mai un testo immutabile; si deve anzitutto verificare la loro applicabilità concreta, recepire le reazioni degli utilizzatori, valutare la loro produttività, e infine aggiornarle periodicamente. Ma vi è una grande parte di questo lavoro che non invecchia: è quello che insegna un metodo di documentazione, di apprendimento, di applicazione.

Credo veramente che con queste ed altre linee guida sulle principali malattie vascolari la nostra Società abbia reso un buon servizio alla comunità medica e ai pazienti e ringrazio di cuore tutti quanti hanno lavorato con dedizione ed entusiasmo a questa non facile impresa.

Prof. Sergio Coccheri  
Professore Ordinario di Angiologia  
Università degli Studi di Bologna  
Presidente della SIAPAV negli anni 1997-1999

## HANNO PARTECIPATO ATTIVAMENTE AL GRUPPO DI LAVORO PER LE LINEE GUIDA SULLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA

*Coordinatore del Gruppo di Lavoro: Dott. Gualtiero Palareti; Div. Angiologia (Prof. Coccheri); Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna*

*Agnelli Prof. Giancarlo, Ist. Medicina Interna e Vascolare, Università di Perugia*

*Antignani Dott. Pier Luigi; Div. Angiologia(Dott.ssa Todini), Osp. S. Camillo-Forlanini, Roma*

*Bonifacio Dott.ssa Marisa, Div. Angiologia (Prof. Allegra), Osp. S. Giovanni Addolorata, Roma*

*Giampalma Dott.ssa Emanuela; Radiologia (Prof. Gavelli), Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna*

*Golfieri Dott.ssa Rita; Radiologia (Prof. Gavelli), Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna.*

*Legnani Dott.ssa Cristina; Div. Angiologia e Coagulazione (Prof. Coccheri); Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna*

*Losinno Dott. Franco; Radiologia (Dott. Pavlica), Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna*

*Lusiani Dott. Luigi, Cattedra di Medicina Interna; Università di Padova (Prof. Pagnan); Osp. Castelfranco Veneto*

*Macrì Dott.ssa Ida; Div. Angiologia (Prof. Manganaro), Osp. Piemonte, Messina*

*Martignani Dott. Alberto; Unità Operativa Angiologia (Dott. Scondotto); Poliambulatorio Mengoli, Bologna.*

*Moia Dott. Marco; Dip.di Med. Interna (Prof. Mannucci), Università di Milano*

*Pedrini Prof. Luciano; Chirurgia Vascolare; Osp. Maggiore, Bologna*

*Pepe Dott.ssa Rita; Div. Angiologia (Dott.ssa Marchitelli), Osp. S. Eugenio, Roma.*

*Pesavento Dott. Raffaele; Cattedra di Medicina Interna; Università di Padova (Prof. Pagnan); Osp. Castelfranco Veneto*

*Pini Dott. Mario; Div. Medicina Generale Osp. Fidenza*

*Prandoni Prof. Paolo; Clinica Medica II; Università di Padova*

*Prisco Prof. Domenico; Clinica Medica Generale e Cardiologia (Prof. Gensini), Università di Firenze*

*Rossi Prof. Cristina; Cardiodiagnostica (Radiologia Prof. Canini), Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna*

*Signorelli Prof. Santo; Serv. Angiologia Medica, P.O. Garibaldi; Catania*

*Sonaglia Dott. Francesco; Ist. Medicina Interna e Vascolare, Università di Perugia*

*Ugliola Dott. Michele, Unità Operativa di Angiologia (Dott. Scondotto), Poliambulatorio Mengoli, Bologna*

*Verlato Dott. Fabio; Unità Operativa di Angiologia (Prof. Andreozzi), Azienda Ospedale Università, Padova*

La versione finale è stata curata dal punto di vista editoriale da:  
Luigi Lusiani, Gualtiero Palareti, Raffaele Pesavento, Domenico Prisco.

Indirizzare la corrispondenza a:  
Dott. Gualtiero Palareti,  
Div. Angiologia,  
Policlinico S. Orsola-Malpighi,  
Via Massarenti 9, 40138 Bologna.  
Tel. 0516363420; Fax 051341642; e-mail: palareti@tin.it

LINEE-GUIDA  
PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO  
DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA

Nota al titolo

Le raccomandazioni contenute in questo documento su diagnosi e trattamento della trombosi venosa profonda si basano in gran parte su dati oggetto di pubblicazione scientifica e ampiamente accettati dalla comunità scientifica. Tuttavia, si deve riconoscere che nella pratica clinica ogni caso fa storia a sé, e che possono esistere buone ragioni per adottare decisioni diverse da quelle incluse in queste linee guida, in singoli casi. Gli estensori del documento intendono sottolineare che le raccomandazioni indicate non rappresentano necessariamente il solo approccio corretto alla diagnosi e al trattamento di questa condizione morbosa.

## GLOSSARIO

ANALISI SPETTRALE = modalità di analisi e rappresentazione del doppler pulsato (cfr.)  
aPTT = Tempo di Tromboplastina Parziale attivata  
ATIII = Antitrombina III  
B-mode = immagine US tomografia su scala di grigi  
CUS = Ultrasonografia per compressione (Compression Ultrasonography)  
DOPPLER CW = esame ultrasonografico basato esclusivamente sulla rappresentazione della velocità di flusso (non immagine), senza possibilità di discriminazione spaziale  
DOPPLER PULSATO = componente del duplex scanning (cfr.), che consente la rappresentazione della velocità di flusso di volumi campione discreti  
DUPLEX SCANNING = esame ultrasonografico basato sulla combinazione di B-mode imaging e doppler pulsato  
EBD = Eparina non frazionata a basse dosi fisse  
EBPM = Eparine a Basso Peso Molecolare  
ECOCOLORDOPPLER = esame ultrasonografico comprendente mappaggio del doppler pulsato in tempo reale con codifica a colori su immagine B-mode  
ENF = Eparina Non Frazionata  
EP = Embolia Polmonare  
INR = International Normalized Ratio  
ISI = International Sensitivity Index  
OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità  
PC = Proteina C  
PCa = Proteina C attivata  
POWER-DOPPLER = variante dell'ecocolordoppler basato sulla rappresentazione delle velocità in funzione dell'intensità del segnale doppler (anziché dello "shift" di frequenza, ovvero della velocità)  
PS = Proteina S  
PT = Tempo di Protrombina  
RM = Risonanza Magnetica nucleare  
rt-PA = Attivatore tissutale ricombinante del Plasminogeno  
SK = Streptochinasi  
SPT = Sindrome Post-Trombotica  
TC = Tomografia assiale Computerizzata  
TT = Tempo di Trombina  
TVAS = Trombosi Venosa dell'Arto Superiore  
TVP = Trombosi Venosa Profonda  
TEV = Tromboembolia Venosa  
TFSup = Tromboflebite Superficiale  
UK = Urochinasi  
US = Ultrasuoni  
VCI = Vena Cava Inferiore  
VPN = Valore Predittivo Negativo  
VPP = Valore Predittivo Positivo

## **INTRODUZIONE: IMPORTANZA DI UNA TEMPESTIVA E CORRETTA DIAGNOSI E TERAPIA DELLA TVP**

La trombosi venosa profonda (TVP), con le complicanze tromboemboliche che ne possono derivare (embolia polmonare, EP), costituisce una malattia seria e potenzialmente fatale, che spesso complica il decorso clinico di pazienti affetti da altra patologia, già ospedalizzati oppure no, ma che colpisce anche soggetti in apparenti condizioni di buona salute.

Gli obiettivi clinici più importanti di una tempestiva e corretta diagnosi e terapia sono quelli di: a) ridurre la morbilità e la mortalità associate con le sue manifestazioni acute, b) ridurre l'incidenza di recidive di ulteriori eventi acuti, e c) contrastare l'incidenza di sequele a distanza rappresentate dalla sindrome post-trombotica (o post-flebitica), spesso altamente invalidante e con alti costi sociali.

### ***Necessità di una diagnosi tempestiva***

Come analizzato in dettaglio in altro capitolo (Diagnosi Clinica), si stima che sia solo intorno al 30% la percentuale dei pazienti ambulatoriali in cui un sospetto clinico di TVP sia effettivamente confermato da indagini obiettive. Questo dato sta alla base della necessità che sia messa in atto una corretta procedura diagnostica al fine di garantire un adeguato trattamento, assolutamente indispensabile ma non esente da rischi, a coloro (e solo a questi) che hanno effettivamente una TVP. La conoscenza di questa realtà clinica è ormai largamente acquisita. Meno diffusa è la consapevolezza, e la conseguente pratica clinica, circa l'importanza che riveste la tempestività della diagnosi.

È stato calcolato che in assenza di anticoagulazione il rischio di recidiva di tromboembolia venosa (TEV) è di circa il 40% durante il primo mese dopo l'evento primario e di un ulteriore 10% nel secondo e terzo mese (Hull 1979). Ogni giorno trascorso senza anticoagulazione durante il primo mese dall'evento si associa ad incremento assoluto di 1% del rischio di recidiva (Kearon 1997).

### ***Necessità che il trattamento anticoagulante sia adeguato sin dall'inizio***

Hull e coll. (1997) hanno dimostrato che la qualità del trattamento anticoagulante con eparina durante i primi giorni di terapia dopo la diagnosi di TVP influenzava in modo determinante l'incidenza di recidive tromboemboliche nel lungo termine, in quanto un insufficiente trattamento eparinico nelle prime 24 ore si associava a una maggior frequenza di recidive nel lungo periodo, anche in presenza di una adeguata terapia anticoagulante orale. Questi risultati sono in accordo con quanto riscontrato da Raschke et al. (1993) e da Brandjes et al. (1992). Questi ultimi, in uno studio randomizzato, hanno dimostrato che l'assenza di un trattamento eparinico iniziale si associava ad una inaccettabile alta frequenza di recidive nel lungo periodo.

### ***Commento***

Da quanto sopra riportato si deve concludere che la tempestività e l'adeguatezza del trattamento anticoagulante, da condurre con eparina nei primi giorni fino a raggiungere una valida anticoagulazione con i dicumarolici, costituisce un fattore fondamentale per ridurre le recidive di TEV non solo durante un primo periodo dopo l'evento acuto, ma anche a distanza di mesi, ed anche per ridurre la gravità della sindrome post-trombotica, fortemente influenzata dal numero delle recidive.

### ***Raccomandazioni***

I Medici Curanti e le Istituzioni sanitarie devono essere sensibilizzati alla necessità che cittadini che sviluppano sintomi compatibili con una TVP siano avviati con urgenza ad un iter diagnostico adeguato al fine di accertare la presenza o meno di tale patologia. Questo è il presupposto



indispensabile perché sia possibile instaurare tempestivamente una terapia anticoagulante efficace e capace di ridurre la morbilità e la mortalità associate all'evento trombotico acuto, l'incidenza di recidive e le sequele a distanza.

## **LA DIAGNOSI DELLA TVP DEGLI ARTI INFERIORI**

### ***Diagnosi clinica***

Le manifestazioni cliniche della TVP degli arti inferiori sono molteplici (dolore spontaneo o provocato dallo stiramento dei muscoli, rossore, cianosi, aumento della temperatura cutanea, crampi, aumento delle dimensioni dell'arto, edema franco, sviluppo di circoli collaterali, phlegmasia alba dolens). Tuttavia la diagnosi clinica di TVP non è accurata, perché si basa su sintomi e segni che, considerati singolarmente o nel loro insieme, non sono né sensibili, né specifici (Haeger 1969, Kazmier 1982, Hirsh 1986, Forbes 1987, Anand 1998). La mancanza di un elemento patognomonico richiede che la diagnosi in via definitiva venga affidata al riscontro di un esame strumentale. Similmente, una TVP non può essere negata basandosi sulla semplice assenza di segni/sintomi pertinenti; per esempio, di fronte ad una embolia polmonare manifesta, prima di escludere una TVP degli arti inferiori, è necessario un accertamento strumentale (Corrigan 1974, Havig 1977, Moser KM 1981). Si stima che la percentuale di casi in cui una TVP clinicamente sospetta viene confermata sia meno del 50% (Barnes 1975, Cranley 1976, Hull 1977, Hull 1984, Zambon 1987); questo valore si riduce al 30%, se ci si limita a considerare i pazienti ambulatoriali. (Hull 1985, Hirsh 1986, Huisman 1986, Prandoni 1988).

Esistono molteplici fattori associati alla TVP, predisponenti o scatenanti, che ne condizionano la comparsa, la evoluzione e la risposta al trattamento. I principali sono: storia di precedenti episodi di TVP o embolia polmonare, chirurgia recente, immobilizzazione, età, malattia neoplastica concomitante, scompenso cardiaco, traumi con distruzione di tessuti e/o fratture, terapia ormonale estrogenica, gravidanza, obesità, trombofilia geneticamente determinata o acquisita. Essi costituiscono la base per la distinzione fra TVP idiopatica (assenza di fattori) e secondaria (presenza di uno o più fattori), che ha implicazioni per quanto attiene la scelta circa la durata del trattamento (Kearon 1999).

Un comitato istituito ad hoc da Società Scientifiche nord-americane (Society for Vascular Surgery, International Society for Cardiovascular Surgery) ha definito modalità standardizzate per la raccolta di questo tipo di informazioni, finalizzate alla precisione e uniformità di linguaggio, raccomandandone l'uso nei referti clinici e nelle pubblicazioni scientifiche (Porter 1988) (Tavola 1).

L'esistenza di condizioni predisponenti o scatenanti va presa in considerazione in ogni singolo paziente, perché esse contribuiscono in varia misura a definirne il profilo di rischio. Questo è clinicamente importante in quanto definire prima dell'esecuzione del test strumentale se il soggetto da esaminare appartiene ad una categoria a rischio elevato o basso condiziona il valore predittivo dell'accertamento strumentale (qualsiasi esso sia) da cui dipende la diagnosi definitiva. La definizione del rischio è dunque fondamentale per il processo decisionale riguardante l'iter diagnostico da riservare ad un singolo paziente.

Sono stati proposti differenti sistemi volti a quantificare la probabilità clinica di TVP in singoli pazienti (Wells 1997) (Tavola 2). In particolare, alcuni autori (Wells 1995a) hanno elaborato un sistema a punteggio, che permette di identificare 3 categorie di probabilità clinica: elevata, intermedia, bassa. Tale sistema combina dati anamnestici (malattia neoplastica, immobilizzazione degli arti inferiori, allettamento), dati desunti dall'esame fisico del paziente (dolorabilità, edema, collateralizzazione venosa) e il giudizio circa la probabilità di una diagnosi alternativa. Esso è stato validato in uno studio trasversale basato sul confronto sistematico con la flebografia come standard diagnostico di riferimento (Wells 1997), e in uno studio longitudinale basato sulla insorgenza di eventi

clinici (Wells 1995a). In questo modo è stata dimostrata la possibilità di minimizzare il ricorso a indagini invasive (flebografia) o non-invasive ripetute (ultrasonografia), senza aumentare il rischio legato a diagnosi falsamente negative.

Tavola 1

CONDIZIONE	Specificazione
PRECEDENTE TVP	Sospetta, provata, multipla
IMMOBILIZZAZIONE	Allettamento 3 gg., > 3 gg, fasciatura gessata arto inferiore, plegia acuta arto inferiore.
CHIRURGIA (entro 4 settimane)	Anestesia <45 min, >45 min, >3 h o chirurgia pelvica.
MALATTIA NEOPLASTICA, secondo Estensione (trattamento anche palliativo nei precedenti 6 mesi)	Estensione locale, estensione regionale, metastasi.
MALATTIA NEOPLASTICA, secondo tipo	Adenocarcinoma, glioblastoma, altro.
SCOMPENSO CARDIACO	Classe NYHA (1-4).
TRAUMATISMO ARTI INFERIORI	Parti molli, frattura tibia/perone, femore, anca/pelvi.
TROMBOFILIA	Sospetta, trattata, provata e non trattata.
TERAPIA ESTROGENICA	
GRAVIDANZA, POSTPARTUM	
OBESITA' GRAVE (>175% peso ideale)	

Tavola 2

CARATTERISTICHE CLINICHE	PUNTEGGIO
CANCRO ATTIVO (terapia attuale ; < 6 mesi ; palliativa)	1
PARALISI, PARESI, RECENTE INGESSATURA ARTI INFERIORI	1
ALLETTAMENTO > 3 GIORNI O CHIRURGIA MAGGIORE ENTRO 4 SETTIMANE	1
DOLORABILITA' LOCALIZZATA (lungo la distribuzione del sistema venoso profondo)	1
EDEMA DI UN INTERO ARTO INFERIORE	1
EDEMA POLPACCIO > 3 cm (rispetto all'arto inferiore asintomatico) (misurare 10 cm sotto la tuberosità tibiale)	1
EDEMA IMPRONTABILE (maggiore nell'arto sintomatico)	1
PRESENZA DI VENE SUPERFICIALI COLLATERALI (non varicose)	1
DIAGNOSI ALTERNATIVA	- 2
PROBABILITA' CLINICA	
ELEVATA	? 3
INTERMEDIA	1 - 2
BASSA	? 0

### Raccomandazioni

- ? La diagnosi di TVP deve essere sempre confermata da un esame strumentale.
- ? La diagnosi di TVP non può essere esclusa sulla base della sola assenza di segni e/o sintomi pertinenti.
- ? Nel raccogliere e riportare i dati relativi ai pazienti con diagnosi di TVP presunta o accertata è consigliabile esplicitare la presenza delle condizioni contemplate nella Tavola 1.
- ? Al fine di esprimere la probabilità clinica di TVP è consigliabile adottare i criteri esposti nella Tavola 2

### Ultrasonografia

L'ultrasonografia (ecografia B-mode, duplex scanning, ecocolordoppler) è la metodica non invasiva di prima scelta per la diagnosi di TVP prossimale degli arti inferiori (per definizione, trombosi estesa dalla vena poplitea ai segmenti iliaco-femorali). Infatti essa gode di una elevata accuratezza diagnostica, praticità e semplicità d'uso, economicità, innocuità, e può essere ripetuta senza restrizioni. Consente la visualizzazione del sistema venoso (pareti venose e apparati valvolari) e la rappresentazione del flusso in tempo reale secondo varie modalità (tracciato dell'analisi spettrale, color-doppler, power-doppler) in condizioni statiche o durante manovre dinamiche. L'uso del semplice apparecchio doppler ad onda continua (Doppler CW) è stato praticamente abbandonato, a causa della sua scarsa accuratezza diagnostica.

## **L'indagine ultrasonografica dettagliata**

L'esame US dettagliato viene eseguito con il paziente in posizione supina per l'indagine del tratto prossimale, quindi in posizione prona per il tratto popliteo e infine in posizione eretta o seduta sul bordo del lettino per l'esame delle vene profonde distali (la distensione delle vene favorisce la visualizzazione di dettagli anatomici). È possibile esplorare direttamente e in maniera completa la vena femorale comune, la femorale profonda alla confluenza con la comune, la femorale superficiale, la poplitea, le sottopoplitee alla confluenza con la poplitea e infine quelle al polpaccio. L'esplorazione delle vene sottopoplitee al polpaccio è dispendiosa in termini di tempo, richiedendo una particolare perizia dell'esaminatore e l'impiego di apparecchiatura idonea di ultima generazione (Elias 1987). La componente doppler è essenziale per lo studio della funzionalità valvolare e dei reflussi (sindrome post-trombotica). L'esplorazione delle vene iliache nell'addome richiede sonde di tipo settoriale o convess (2.5-5 MHz), dotate di maggiori capacità di penetrazione in profondità, ma (con ciò stesso) di minor risoluzione.

Il criterio diagnostico principale per la presenza o assenza di TVP viene dal test di compressione (compression ultrasonography = CUS) che si esegue esercitando una leggera pressione con la sonda sul tratto venoso esaminato; ciò permette di stabilire se le pareti della vena collabiscono o meno: una vena completamente comprimibile sicuramente non contiene trombi. Va segnalato tuttavia, e tenuto in considerazione, che per diversi motivi alcuni tratti venosi risultano difficilmente comprimibili (femorale superficiale al canale di Hunter, femorale profonda, iliache, cava inferiore); ciò può verificarsi per la loro localizzazione anatomica, la loro profondità, la sovrapposizione di strutture osteotendinee, o infine per la presenza di tessuto sclerotico circostante. Il test di compressione si valuta meglio nelle scansioni trasversali e raggiunge valori elevati di sensibilità e specificità per quanto riguarda la diagnosi di trombosi a livello prossimale (Tavola 3). La affidabilità diagnostica si riduce a livello distale, dove ha valori di sensibilità del 33%, di specificità del 91 % e di predittività positiva del 58% (Lensing 1997). L'introduzione dell'ecocolordoppler e del power-doppler ha indubbiamente aumentato le possibilità di riconoscere ed esaminare in modo adeguato le strutture venose a livello distale (Forbes 1998, Baumgartner 1998). Va comunque sottolineato che, specie per l'esame delle vene distali, l'allenamento e le capacità dell'operatore, così come l'impiego di apparecchiature idonee e di ultima generazione sono fattori determinanti per la qualità dei risultati dell'indagine US.

Criteri diagnostici aggiuntivi sono la assenza del segnale Doppler spontaneo e/o provocato e la visualizzazione diretta del trombo. Rilievi complementari sono costituiti dalla possibilità di valutare il grado di ecogenicità del trombo, la sua adesione alla parete del vaso (in particolare, la presenza di una estremità prossimale flottante), la sua organizzazione. Nessuno di questi aspetti si è rivelato significativo nella definizione del rischio di embolizzazione polmonare (Lusiani 1996).

Al fine di quantificare il grado di estensione di una trombosi, è stato proposto (Porter 1988) un sistema a punteggio, con il quale ad ognuno di 5 segmenti in cui è possibile idealmente suddividere il sistema venoso profondo (tratto iliaco-femorale, femorale profonda, femorale superficiale, poplitea, tratto sottopopliteo unitariamente considerato) viene attribuito un valore da 0 a 4, secondo il tipo di interessamento (0= normale, 1= subsegmentario non occlusivo, 2= subsegmentario occlusivo, 3= segmentario non occlusivo, 4= segmentario occlusivo). Un tale sistema è utile per seguire l'evoluzione della trombosi nel tempo in un singolo paziente, e confrontare per esempio l'efficacia di trattamenti diversi in diversi pazienti, a parità di grado di estensione iniziale.

È stata da più parti proposta la opportunità di esaminare non solo l'arto sintomatico, ma anche quello controlaterale. Uno studio canadese eseguito su un'ampia casistica, ha evidenziato che lo 80% di tutte le TVP era monolaterale e nell'arto sintomatico, il 15% era bilaterale e solo il 5% era monolaterale nell'arto asintomatico ma con trombi limitati al tratto sottopopliteo (Aronen 1994). Da questi dati sembra legittimo concludere che la presenza di sintomi monolaterali richiede esami

monolaterali. Una valutazione bilaterale sembra opportuna esclusivamente in pazienti con sintomi monolaterali ma ad alto rischio (recente intervento chirurgico, neoplasie, ipercoagulabilità).

I valori di sensibilità, specificità, VPP, VPN dell'ultrasonografia riportati in diverse casistiche sono descritti nella Tavola 3 (Elias 1987, Agnelli 1992a, Davidson 1992, Mattos 1992, Heijboer 1992, Quintavalla 1992, Bradley 1993, Cogo 1993a, Elliott 1993, Aronen 1994, Jongbloets 1994, Wells 1995a, Crippa 1995, Atri 1996, Magnusson 1996, Lensing 1997, Guazzaloca 1997). La metodica risulta particolarmente accurata nella diagnosi di TVP prossimale sintomatica, e meno soddisfacente per la TVP nel tratto distale e nei pazienti asintomatici in generale. Nel distretto distale è possibile ottenere miglioramenti sostanziali con la sempre maggior esperienza e capacità degli operatori e con l'impiego di apparecchi ecocolor Doppler (Forbes 1998, Baumgartner 1998) che consentono di ottenere, secondo alcuni autori, valori di sensibilità fino al 100% e specificità del 79%, VPP del 71% e VPN del 100%. Va precisato però che manca ancora, a tutt'oggi, uno studio di validazione appropriato relativo all'esplorazione del tratto distale.

L'utilità degli US nei pazienti asintomatici, ma ad alto rischio (i.e., pazienti ortopedici nella fase post-operatoria) è molto limitata per una serie di motivi. In questi pazienti predominano le trombosi distali, poco estese, piuttosto recenti (perde di attendibilità il criterio della non-compressibilità), e la metodica ha dimostrato scarsa sensibilità (47-59%) e VPP <80% (Kearon 1998a). La possibilità che trombi inizialmente confinati nelle vene sottopoplitee possano estendersi alle vene poplitee e della coscia (in altre parole, che una trombosi distale diventi prossimale) si realizza nel 20% dei casi entro 7 giorni (Kakkar 1969a, Masuda 1998). Ciò rende estremamente importante ripetere nel tempo l'esame US.

### **La modalità semplificata di esecuzione dell'indagine ultrasonografica**

Recentemente è stata proposta (Cogo 1993b) una modalità semplificata di esecuzione della CUS, che prevede il solo esame della vena femorale comune all'inguine, e della vena poplitea alla fossa poplitea fino alla sua triforcazione, con ripetizione dell'esame dopo una settimana, in caso di normalità iniziale, o anche prima in caso di peggioramento dei disturbi o comparsa di nuovi sintomi. La procedura è stata validata in uno studio prospettico su 1702 pazienti, con follow-up a 6 mesi, che ha evidenziato una bassa incidenza globale di complicanze tromboemboliche (0.7 %). L'indagine così concepita sembra dunque sicura ed efficace, ma implica la ripetizione dell'esame nel 70% dei casi. Tuttavia va sottolineato come questi risultati siano riferibili esclusivamente a pazienti ambulatoriali sintomatici.

### **Controlli ultrasonografici per il follow-up dei pazienti con TVP e diagnosi di recidiva**

Il trombo venoso tende a permanere a lungo ed infatti l'esame US risulta ancora anormale in circa metà dei pazienti a distanza di un anno (Prandoni 1991). Per questo motivo è raccomandabile eseguire un controllo US nel momento in cui si sospende il trattamento anticoagulante, al fine di registrare la presenza, sede e diametro di eventuali residui trombotici (misurandone anche il diametro residuo in punti standardizzati). In caso di persistenza di anomalie è opportuno che controlli US siano eseguiti periodicamente (in genere ogni sei mesi), fino ad osservare una completa ricanalizzazione del vaso o fino a confermare la stabilità del quadro residuo.

La registrazione di una avvenuta completa ricanalizzazione o della persistenza di un residuo trombotico ha importanza cruciale ai fini di una diagnosi adeguata in casi di sospetta recidiva. Infatti, la diagnosi di recidiva risulta ancora spesso problematica. Il riscontro di incomprimibilità di un segmento venoso prima libero costituisce un elemento diagnostico definitivo, ma impossibile se non vi è la certezza circa il quadro precedente all'insorgenza dei sintomi riferibili a recidiva di trombosi. Anche una sensibile variazione dell'entità di un trombo residuo rappresenta un utile elemento diagnostico.

Uno studio ha dimostrato che l'aumento di diametro di 2 mm rispetto ad un precedente esame a carico di una vena femorale o poplitea, già interessate da una precedente TVP, è diagnostico (sensibilità e specificità del 100%)( Prandoni 1993b); ma successivi studi hanno confermato solo parzialmente questi risultati.

### Raccomandazioni

- ? L'ultrasonografia va considerata la metodica diagnostica di prima scelta per la diagnosi della TVP prossimale nel paziente sintomatico.
- ? Il criterio diagnostico è la incomprimibilità delle vene (CUS).
- ? L'esplorazione estensiva delle vene (a includere le vene iliache nell'addome e le vene sottopoplitee), di per sé sempre raccomandabile non è sempre necessaria; può essere sostituita da una modalità semplificata, che tuttavia richiede, in caso di primo esame negativo, la integrazione con informazioni aggiuntive (cfr. strategie diagnostiche).
- ? Di fronte al sospetto clinico e alla impossibilità di escludere una TVP distale è necessario ripetere l'esame US a distanza di 7 giorni, o anche prima in caso di peggioramento dei disturbi o comparsa di nuovi sintomi, per diagnosticare tempestivamente una sua eventuale progressione prossimale.
- ? In caso di esami dubbi o discordanti, bisogna prendere in considerazione metodiche diagnostiche alternative.
- ? La CUS non è accurata nei paziente asintomatici, anche se ad alto rischio.
- ? Un esame US va eseguito al momento di sospendere il trattamento anticoagulante e ripetuto (in genere ogni 6 mesi) in caso di persistenza di anomalie trombotiche, fino a confermare la stabilità del quadro residuo.

### Tavola 3

Accuratezza diagnostica della US(30) (valori % e intervalli fiduciarî al 95%).

VPP: valore predittivo positivo, VPN: valore predittivo negativo.

	SENSIBILITA'	SPECIFICIT A'	VPP	VPN
TVP PROSSIMALE				
SINTOMATICI	97 (96-98)		97 (96-99)	98 (97-99)
ASINTOMATICI	62 (53-71)		74 (68-80)	95 (93-97)
TVP DISTALE				
SINTOMATICI	73 (54-93)			
ASINTOMATICI	53 (32-74)			
TUTTE LE TVP				
SINTOMATICI	89 (85-92)	94 (90-98)	94 (90-97)	90 (86-94)
ASINTOMATICI	47 (37-57)	94 (91-98)	80 (72-88)	82 (77-87)

## **Dosaggio dei D-Dimeri**

Lo sviluppo di anticorpi monoclonali ha consentito di mettere a punto metodi per la determinazione specifica dei D-dimeri, prodotti di degradazione della fibrina stabilizzata. Va però tenuto presente che gli anticorpi monoclonali utilizzati nei test commerciali hanno una diversa reattività e questo contribuisce in modo rilevante alle difficoltà, tutt'oggi presenti, nella standardizzazione di questa metodica. In effetti, i livelli di D-dimeri misurati nel plasma possono essere, in termini assoluti, molto diversi a seconda del metodo utilizzato.

I livelli di D-dimeri misurabili in circolo sono il risultato dell'equilibrio tra la loro formazione e la loro clearance; nei soggetti normali la loro emivita è di circa 48 ore. Elevati livelli plasmatici di D-dimeri, oltre che per la presenza di trombi (sia venosi che arteriosi), possono essere frequentemente causati da molte altre condizioni in cui vi sia formazione di fibrina negli spazi vascolari o riassorbimento di prodotti di degradazione dagli spazi extravascolari (ematomi sottocutanei, ferite chirurgiche, necrosi cutanea, ustioni estese, ascite, versamenti pleurici). Un aumento dei D-dimeri si osserva quindi con estrema frequenza in una grande varietà di situazioni cliniche (CID, neoplasie, angina instabile, infarto miocardico, eclampsia, infezioni, malattie epatiche e renali, chirurgia). Il dosaggio dei D-Dimeri si è pertanto dimostrato estremamente sensibile (ovvero positivo in molte circostanze), ma scarsamente specifico per la presenza di trombi.

Il dosaggio dei D-dimeri è entrato nell'iter diagnostico della TVP in pazienti sintomatici ambulatoriali. In questo tipo di pazienti, l'elevato VPN del test fa sì che esso risulti utile nell'escludere una TVP (in caso di normalità), piuttosto che nel confermarla (in caso di risultato alterato) (Dale 1994, Brenner 1995, Wells 1995b, D'Angelo 1996, Elias 1996, Borg 1997, Janssen 1997, Killick 1997, Legnani 1997, Scarano 1997, Bernardi 1998, Legnani C 1999a, Legnani C 1999b). Numerosi studi clinici hanno valutato l'accuratezza diagnostica dei metodi disponibili nell'iter diagnostico della TVP. In una review pubblicata nel 1994 (Bounameaux 1994), i metodi ELISA presentavano mediamente una sensibilità del 97%, con un VPN medio del 95%; al contrario, i metodi basati su agglutinazione di particelle di lattice avevano valori di sensibilità del 74% e VPN medio del 78%. L'accuratezza diagnostica dei test era più elevata quando il valore di cut-off era stato determinato specificatamente verso flebografia mediante uno studio pilota preliminare, e non semplicemente adottando i limiti normali forniti dalle ditte produttrici dei metodi. Recentemente si sono rese disponibili nuove metodiche di laboratorio, che pur essendo rapide, semplici e adatte per il dosaggio di campioni singoli (quindi idonee ad essere usate in situazioni di emergenza), si sono dimostrate assolutamente paragonabili ai metodi ELISA in termini di accuratezza diagnostica.

Il dosaggio dei D-dimeri nell'iter diagnostico della TVP ha dimostrato la più alta resa diagnostica quando rivolto a soggetti sintomatici (quindi ad alta probabilità di TVP), ma con indagine CUS negativa. In questi casi un dosaggio dei D-dimeri normale può consentire di escludere la presenza di TVP (anche quella a interessamento solo distale, difficilmente escludibile con l'indagine CUS), mentre un livello elevato permette di selezionare i casi da seguire nel tempo con esami strumentali sequenziali, al fine di riconoscere tempestivamente la possibile estensione prossimale della malattia (cfr. strategie diagnostiche).

Il riscontro di normali livelli di D-dimeri pur in presenza di un processo trombotico è un fenomeno che come già detto può verificarsi in un numero limitato di casi. Ciò può essere dovuto a diversi motivi: a) ipofibrinolisi; b) sintomi clinici comparsi da oltre 7-10 giorni; c) utilizzazione di metodi poco sensibili; d) erronea definizione del livello di cut-off (limite di anormalità). Non è attualmente consigliabile utilizzare questo test nei pazienti asintomatici ad alto rischio, o in pazienti sintomatici ospedalizzati, non essendo disponibili valori di cut-off validati per queste specifiche situazioni.



## **Raccomandazioni**

- ? Per il dosaggio dei D-dimeri è necessario utilizzare metodi sensibili e per i quali siano disponibili valori di cut-off specificatamente determinati in studi clinici su pazienti con TVP comprovata.
- ? Il test non va considerato isolatamente, ma va integrato con informazioni di ordine clinico e strumentale.
- ? Un risultato negativo del test in soggetti nei quali l'intervallo di tempo tra insorgenza dei sintomi e controllo di laboratorio sia superiore a 7-10 giorni, non va considerato come conclusivo.

## **Metodiche radiologiche**

### **La flebografia**

La flebografia è stata, per molti anni, l'unica metodica affidabile per l'identificazione di una trombosi venosa, ed è tuttora considerata lo standard di riferimento (gold standard) per la diagnosi della TVP (Lensing 1992, Salcuni 1996). Tuttavia, considerati diversi aspetti limitativi della metodica flebografica, quali l'invasività, i possibili effetti collaterali indesiderati, la scarsa ripetibilità, e gli avanzamenti della US, oggi la flebografia ha un ruolo di seconda scelta nei pazienti sintomatici (De Valois 1990), mentre mantiene un ruolo di prima scelta nello screening post-operatorio nei pazienti asintomatici (Kalebo 1997).

Aspetti tecnici di esecuzione e di valutazione:

La tecnica classica (Rabinov 1972) esamina un arto per volta in posizione semieretta a 60° su di un apparecchio telecomandato tradizionale previo incannulamento di una vena del dorso del piede con un ago butterfly 21 o 23 G e iniezione di 100 ml di mezzo di contrasto iodato idrosolubile con concentrazione di 300 mg I/ml mediante iniettore automatico, ad un flusso costante di 2 ml/sec. La progressione del mezzo di contrasto viene seguita sotto controllo fluoroscopico. Si acquisiscono radiogrammi in proiezioni frontale, oblique e laterale della gamba e in proiezione frontale della coscia. Le due proiezioni laterali del polpaccio consentono di documentare le vene del soleo (Kalebo 1990, Ericksson 1991). Durante l'esame il tavolo radiologico viene progressivamente abbassato (30-42°) per lo studio dell'asse femorale fino a riportarlo in posizione orizzontale per lo studio delle vene iliache e della vena cava inferiore. L'esecuzione dell'intero esame richiede circa 5 minuti.

La tecnica di Thomas (1972) differisce dalla precedente per l'uso del laccio emostatico, l'impiego di minori quantità di mezzo di contrasto (50 ml) e la conduzione in posizione semieretta (30°); non vengono acquisite proiezioni laterali del polpaccio. Questa tecnica presenta limiti rispetto alla precedente nella documentazione delle vene del gastrocnemio, delle vene tibiali anteriori e femorale profonda (Kalebo 1997).

Mediante una flebografia degli arti inferiori ottimale, eseguita con le modalità descritte, si ottiene la documentazione di tutto il sistema venoso profondo e del sistema superficiale nel 95-100% dei casi: fa eccezione la v. femorale profonda che è iniettata solo nel 20-28% dei casi (Kalebo 1997). Le vene della pelvi non sono visualizzabili.

Il segno patognomonico radiologico che rappresenta il criterio diagnostico principale di TVP è costituito dalla presenza di difetti di riempimento persistenti, confermati in almeno due proiezioni. Esistono poi criteri complementari, quali il difetto radiotrasparente di forma cilindrica circondato da una sottile linea di mezzo di contrasto, che rappresentano un segno di trombo recente) (Rabinov 1983). Segni radiologici indiretti sono costituiti dalla persistente mancata iniezione di una o più vene del circolo profondo, o dalla brusca interruzione dell'opacizzazione di una o più vene profonde con

deviazione del flusso verso le vene superficiali e i circoli collaterali. Talora i trombi sono visibili solo nella loro porzione distale, perché la completa occlusione del lume venoso impedisce di riconoscere la loro estensione craniale. Non esistono criteri specifici per la diagnosi di recidiva trombotica, a parte la comparsa di un nuovo difetto intraluminale (ciò che presuppone il confronto con un esame precedente).

Per trombi al di sopra di 0.5 cm la flebografia ha sensibilità del 100% e specificità del 95% usando il criterio restrittivo dalla diretta dimostrazione radiologica del trombo in almeno due proiezioni.

Gli studi flebografici considerati non diagnostici (indagini tecnicamente scorrette) oscillano nelle varie casistiche, tra il 5 e il 10% (Benedict 1977; Huisman 1986; Hull 1981, Mc Lachlan 1979), ma possono salire al 30% in mano a radiologi meno esperti. La tendenziale riduzione del ricorso alla flebografia, avvenuta negli ultimi anni, potrebbe influenzare negativamente, almeno in teoria, il numero di esami non correttamente interpretabili anche in futuro.

#### Complicanze ed effetti collaterali dell'indagine flebografica:

L'incidenza degli effetti collaterali varia secondo la tecnica flebografica e la concentrazione e il tipo di mezzo di contrasto impiegato. Con l'impiego dei mezzi di contrasto non ionici a bassa osmolarità, le reazioni avverse si sono ridotte dal 5-10% ad una quota dello 0.2-0.4% ,abbassando l'incidenza degli effetti collaterali legati all'iperosmolarità, responsabili della sintomatologia locale (dolore e sensazione di calore a livello degli arti durante l'iniezione endovenosa dei mezzi di contrasto iperosmolari). (Tirone 1981a; Bettmann 1987).

Dopo iniezione dei comuni mezzi di contrasto non ionici possono comparire con relativa frequenza reazioni minori quali sensazioni di calore, nausea, vomito, prurito e manifestazioni cutanee orticarioidi, oppure reazioni di natura vaso-vagale come lipotimie o bradicardia. Molto rare (1 ogni 2000 somministrazioni) sono invece le reazioni sistemiche anafilattoidi (Reazioni di Tipo A) più gravi quali edema della glottide, angina, collasso cardiocircolatorio, aritmie, edema polmonare e arresto cardiaco. (Lucas 1992; Mozley 1981). Anche se le reazioni da ipersensibilità non sono prevedibili, esse hanno una frequenza maggiore (55-60%) in pazienti atopici, o con storia di analoghe precedenti reazioni allergiche a farmaci o a mezzo di contrasto per via endovenosa (Nemcek 1996) .

Per quanto riguarda gli effetti chemiotossici del mezzo di contrasto (Reazioni di tipo B) esse sono in rapporto alla dose di mezzo di contrasto somministrata e sono più frequenti nei pazienti con preesistente insufficienza renale, diabete, mieloma multiplo, insufficienza cardiaca congestizia grave ed in presenza di marcata iperuricemia (Laranja SM 1997). Possono manifestarsi con sintomi legati a squilibri elettrolitici a carico del sistema nervoso centrale e del miocardio (Tirone 1981b & 1982). In tutti questi casi la flebografia è relativamente controindicata e va eseguita solo se indispensabile.

Durante l'iniezione si può (raramente) verificare uno stravasamento di mezzo di contrasto nel sottocutaneo del dorso del piede, dovuto ad erroneo posizionamento o spositonamento della punta dell'ago durante l'iniezione. Lo stravasamento si manifesta con dolore immediato e i sintomi si risolvono molto velocemente.

Durante la flebografia in TVP gravi sono stati riferiti (rari) casi di insorgenza di EP da mobilitazione di trombi (Albrechtsson 1976): è pertanto prudente, nel sospetto di trombosi venosa profonda, evitare massaggi e contrazioni muscolari del polpaccio durante l'indagine.

La più frequente complicazione tardiva della flebografia è costituita dalla cosiddetta sindrome post-flebografica, che si manifesta circa 12 ore dopo l'esame con dolore, calore, edema ed eritema per lo più localizzati al polpaccio ma talvolta estesi anche alla coscia; in alcuni casi sono presenti anche malessere generale e febbre. La sintomatologia raggiunge di solito il culmine dopo 12-14 ore e scompare sempre entro 5 giorni. Solo in alcuni pazienti la comparsa di questo quadro sintomatologico

costituisce la spia di un vero e proprio processo tromboflebitico, per lo più localizzato alle vene del polpaccio. (Bettmann 1977 & 1980)

La flebotrombosi post-flebografica con l'impiego di mezzo di contrasto diluito (concentrazione di 220-225 mg I/ml) e di tipo non ionico ha un'incidenza di circa il 3% (Bettmann 1987, Cope 1992, Albrechtsson 1979, Abu Rahma 1996): per minimizzare il rischio trombotico è inoltre raccomandabile l'infusione al termine dell'indagine, attraverso lo stesso ago impiegato per l'iniezione del contrasto, di soluzione fisiologica semplice o eparinata con paziente in posizione supina e arto un po' sollevato, allo scopo di promuovere il wash-out del contrasto stesso, (Arnolt 1979).

#### Indicazioni della flebografia

Per i motivi legati alla invasività, alla potenziale nocività e alla non universale disponibilità della metodica, le indicazioni alla flebografia restano tendenzialmente restrittive, decise su base individuale, rivolte soprattutto ai pazienti in cui sia necessario dirimere dati discordanti, laddove le metodiche non invasive siano notoriamente fallaci, e comunque nei casi di particolare complessità (vedi Tavola 4) (Salcuni 1996, De Valois 1990, Atri 1996, Naidich 1988, Cronan 1989, Becker 1997). Considerata di seconda scelta nei pazienti sintomatici (De Valois 1990), la flebografia mantiene un ruolo di prima scelta nello screening dei pazienti asintomatici ad alto rischio (Kalebo 1997); infatti un contesto di elevato rischio trombotico e di relativamente alta probabilità di presenza di una TVP ancora asintomatica rappresenta il problema con maggiori difficoltà per la formulazione di un protocollo diagnostico. In queste condizioni solo la tecnica flebografica è validata (Atri 1996).

## Tavola 4

### Indicazioni e controindicazioni all'esecuzione della flebografia

#### INDICAZIONI

Clinica ad alto sospetto con reperto US negativo o dubbio;  
US non affidabile (obesità estrema, tremori o rigidità parkinsoniane, fasciature obbligate dell'arto);  
Diagnosi di recidiva trombotica, quando la diagnosi con US è dubbia (impossibilità di confronto con esame precedente);  
Controlli seriali in soggetti sottoposti a trombolisi;  
Sospette compressioni ab-estrinseco ileo-cavali;  
Quadri malformativi (angiomi, fistole artero-venose, sindrome di Klippel-Trenaunay e simili);  
Ricerca di sorgenti emboliche occulte in pazienti con embolia polmonare grave o recidivante, o con cuore polmonare cronico post-embolico.  
Studi clinici controllati sulla incidenza di TVP e sull'efficacia della profilassi in soggetti asintomatici ad alto rischio.

#### CONTROINDICAZIONI (relative)

Precedenti reazioni da mezzo di contrasto severe (necessaria premedicazione);  
Gravidanza (eseguire preferibilmente test non invasivi: se francamente negativi, la flebografia non è necessaria);  
Pazienti anziani con condizioni cardiopolmonari molto compromesse;

## **TC spirale e RM**

Il panorama della diagnostica radiologica è destinato a cambiare radicalmente in un prossimo futuro con la diffusione della angio-TC (TC spirale) e della angio-RM. Le esperienze iniziali con queste metodiche lasciano intravedere possibilità anche superiori alla flebografia tradizionale; infatti diventa possibile esplorare siti altrimenti difficilmente accessibili (i.e. pelvi), visualizzare contestualmente tessuti perivasali e, limitatamente alla RM, stimare l'età di un trombo. La TC consente di esplorare un ampio volume (fino a 100 cm in estensione), con possibilità di copertura dell'intero asse venoso, dalla caviglia fino alla vena cava inferiore. I risultati sono eccellenti (sensibilità 100%, specificità 96%) e comparabili alla flebografia, l'uso del mezzo di contrasto ridotto fino all'80% (Baldt 1996, Zontsich 1998). I limiti vengono dagli alti costi della strumentazione e dalle elevate dosi di radiazioni erogate.

Le applicazioni delle tecniche RM nel settore vascolare sono in continua evoluzione, ma, per ora, appannaggio di un numero limitato di centri altamente qualificati. La flebografia RM degli arti inferiori è metodica in corso di valutazione da parte di numerosi gruppi di ricerca. Una tecnica recente (2D-TOF o "two-dimensional Time-of-Flight venography"), eseguita con lacci alla caviglia e riscaldamento dell'arto, sembra fornire risultati incoraggianti nello studio del distretto venoso sopra il ginocchio (100% di sensibilità e specificità), mostrandosi più accurata del color Doppler per documentare l'estensione trombotica (sensibilità del 95% rispetto al 46% del color-doppler, con specificità comparabili: 99% e 100%) (Laissy 1996). Per quanto riguarda i vasi pelvici, settore dove le altre metodiche non invasive mostrano i maggiori limiti, l'accuratezza è del 97.6%, con sensibilità e specificità del 100% e 94% (Catalano 1997); per quanto riguarda la TVP distale, la sensibilità è del 85% e la specificità del 98% (Evans 1993).

Recentemente sono state predisposte sequenze RM particolari (3D con soppressione del segnale ematico ed adiposo), che consentono la evidenziazione selettiva dei trombi (Moody 1998). L'identificazione della trombosi si basa sulla precoce formazione di metaemoglobina: il cambiamento di segnale nel tempo consentirebbe la stima dell'età del trombo. Questa tecnica non è invasiva, è veloce e ripetibile, ma anch'essa limitata dagli alti costi della strumentazione.

## **Raccomandazioni**

- ? Laddove indicata, la flebografia sarà eseguita in assenza di alternative valide, e in base ad un rapporto rischi/benefici accettabile.

Indicazioni elettive alla flebografia sono:

- ? Necessità di discriminare risultati dubbi o discordanti (i.e., clinica positiva, US negativi);
- ? Diagnosi di recidiva;
- ? Screening peri-operatorio in soggetti ad alto rischio, asintomatici;
- ? Ricerca di sorgenti emboliche occulte in pazienti con EP grave o recidivante, o CPC post-embolico;
- ? Situazioni di particolare complessità clinica (quadri malformativi, compressioni vasali abstrinseco, monitoraggio trombolisi).

## **TROMBOSI CAVALE E SUA DIAGNOSI**

La trombosi della vena cava inferiore può costituire il risultato dell'estensione prossimale di trombi inizialmente localizzati lungo gli assi venosi profondi degli arti inferiori o delle vene pelviche,

oppure essere un evento autoctono, isolato, in molti casi associato a patologia neoplastica (tumori retroperitoneali, in particolare di origine renale). Circa il 5% dei tumori renali appare associato a trombosi della vena renale o della VCI al momento della diagnosi (Lebret 1998). La trombosi neoplastica della VCI complica più comunemente il decorso dell'adenocarcinoma renale, per il quale la percentuale di interessamento anche cavale sale al 10% (Kearney 1981). Più frequente risulta l'estensione alla VCI di tumori del rene destro (in virtù del decorso più breve ed orizzontale della vena renale destra rispetto alla sinistra). La trombosi neoplastica può risalire sino ad interessare l'atrio destro (evenienza comunque rara e pressoché esclusiva dell'adenocarcinoma renale). Sono descritte estensioni neoplastiche alla VCI anche per il tumore di Wilms (Martinez-Ibanez 1996), il carcinoma renale a cellule transizionali (Tajima 1997), il carcinoma della corticale surrenale (Figueroa 1997). Possibile, quantunque rarissima, l'ostruzione pseudo-trombotica della VCI da tumori maligni primitivi del vaso (istiocitoma fibroso; Kelekis 1996).

Casi particolari, con insorgenza spesso "autoctona" della TVP a livello di VCI, sono da considerarsi il manifestarsi della TVP cavale come estensione di una trombosi puerperale ovarica (Clarke 1999) o come conseguenza di alterazioni coagulative congenite (Pugliese 1998), malattia di Behcet (Yoo 1998), Pioderma gangrenoso (Chacek 1998), sindrome nefrosica (Lam 1998), amiloidosi sistemica primaria (Cools 1996), traumi addominali (Kimoto 1998), posizionamento di filtro cavale (Tardy 1996) compressioni estrinseche (O'Sullivan 1998).

### **Esame clinico**

Sebbene talvolta l'esame clinico possa risultare fuorviante ai fini diagnostici, a causa della non infrequente asintomaticità o paucisintomaticità della trombosi, il quadro clinico è spesso molto suggestivo, caratterizzato, nelle forme conclamate, dalla presenza di edema massivo bilaterale degli arti inferiori, talora accompagnato da edema dei genitali esterni ed ascite, dolore addominale, disturbi di minzione e defecazione, contrattura dello psoas. Possibili temibili complicazioni non emboliche sono la gangrena venosa degli arti o l'insufficienza renale acuta. Raramente la trombosi può estendersi cranialmente fino ad interessare l'atrio destro e, in questi casi, essa è quasi esclusivamente di origine neoplastica renale. Possibile, ma raro, il manifestarsi di una sindrome di Budd-Chiari, ove risulti interessato il segmento cavale in corrispondenza dello sbocco delle vene sovraepatiche (Mitchell 1982), come pure il manifestarsi di un quadro di coagulazione intravascolare disseminata (Cavanna 1998). Frequente, invece, l'esordio clinico direttamente con i segni ed i sintomi di una EP (Martignani 1993, Tardy 1996).

### **Ecocolordoppler**

La diagnostica strumentale può avvalersi, in prima istanza, della metodica ecocolordoppler, anche se alcuni Autori (Keller 1989), ma non altri (Friedland 1996, Kroger 1998), hanno sottolineato una sottostima delle alterazioni cavali da parte degli esami ultrasonografici. Influenzano l'accuratezza diagnostica dell'indagine il livello tecnologico dell'apparecchiatura utilizzata, il soma e la collaborazione del paziente, la eventuale presenza di ascite, di cicatrici, di meteorismo, e infine l'esperienza dell'operatore.

Criteri fondamentali di diagnosi ultrasonografica per la TVP cavale sono i seguenti (Venarucci 1991, Hübsch 1992):

1. Incompressibilità del vaso (sebbene non agevolmente applicabile nella esplorazione sia degli assi iliaci che della cava inferiore).
2. Materiale iperecogeno che occupa interamente il lume vasale.
3. Aumento delle dimensioni e deformazione del profilo longitudinale e trasversale del vaso.
4. Assenza o riduzione delle velocimetrie venose.

## 5. Assenza della mobilità spontanea delle pareti vasali.

Alcuni autori hanno identificato segni ecografici correlati alla possibile genesi neoplastica del trombo: peculiare ecogenicità e neovascolarizzazione (Hübsch 1992). Non vi sono, a tutt'oggi, dati sufficienti a sostegno della validazione della metodica ecocolor Doppler, come mezzo di diagnosi definitiva, anche perché una cattiva finestra acustica costituisce un problema in molti pazienti. Tuttavia l'ecocolor Doppler molto spesso è il mezzo ideale per seguire l'evoluzione nel tempo di un trombo cavale, in quanto le altre metodiche poco si prestano ad un uso seriato, e per diagnosticare l'estensione prossimale di una TVP originariamente localizzata alle vene iliaco-femorali.

### **Cavografia (superiore ed inferiore)**

La cavografia superiore ed inferiore rappresentano anche le fasi finali delle flebografie degli arti: se condotte con sufficiente quantità di mezzo di contrasto, queste consentono una buona opacizzazione della vena cava superiore ed inferiore.

Numerose tecniche sono state descritte per eseguire la cavografia inferiore: la più diffusa prevede l'incannulamento mediante agocannula di 18 G della vena femorale all'inguine, seguita dal posizionamento di catetere del calibro di 4-5 French in vena iliaca comune (Ferris 1983a). Come alternativa, specie se la cavografia è preliminare all'inserzione di un filtro cavale, la metodica può prevedere l'incannulamento di entrambe le vene femorali, con la medesima tecnica. In caso di ostruzione cavale inferiore il livello dell'ostruzione viene documentato dall'arresto del flusso e dall'opacizzazione di ampi circoli collaterali afferenti alla vena cava superiore. Nelle ostruzioni cavali inferiori, il drenaggio avviene attraverso il sistema azygos-emiazygos, afferente alle vene lombari ascendenti, che defluiscono in cava inferiore attraverso le v. renali o le v. iliache. Se l'ostruzione è alta, a monte della vena azygos, il drenaggio è retrogrado attraverso la v. anonima e percorre numerosi canali.

### **TC Spirale e Angio-RM**

La TC spirale con mezzo di contrasto (angio-TC) permette uno studio adeguato dell'asse ilio-cavale, e si pone pertanto come valida alternativa alla cavografia. Il segno diretto del trombo endoluminale appare come un difetto di riempimento ipodenso all'interno del lume, circondato da un anello iperdenso, che rappresenta il flusso laminare di mezzo di contrasto attorno al trombo. Questa metodica consente di visualizzare contestualmente gli organi endoaddominali (Baldt 1996, Zontsich 1998). Per questo, in caso di malattia neoplastica, la angio-TC va considerata esame di prima scelta. Va tenuto in considerazione che la esposizione alle radiazioni è maggiore con questa metodica, che non con la cavografia.

I recenti sviluppi della RM hanno reso questa metodica una valida alternativa rispetto alla cavografia tradizionale, specie in presenza di trombosi neoplastiche, o quando sia necessario avere informazioni sulla fase evolutiva della trombosi. L'Angio-RM fornisce immagini di qualità accettabile solo su apparecchiature di alto campo (1.5 T) e dotate di software dedicati (Amendola 1990, Goldfarb 1990). In genere un limite dell'angio-RM è rappresentato dalla possibile sovrastima del grado di ostruzione trombotica: una trombosi solo parziale può venire rappresentata come una totale interruzione del flusso cavale.

### **Raccomandazioni**

- ? La diagnosi definitiva di trombosi cavale si deve basare su angio-TC o RM, particolarmente indicate in presenza di malattia neoplastica.

- ? L'ecocolordoppler può essere considerato utile quale primo esame, soprattutto in presenza di TVP degli arti inferiori, ma un esito normale non esclude la diagnosi, soprattutto in presenza di un forte sospetto clinico.
- ? L'uso della cavografia dovrebbe essere limitata al planning chirurgico, in assenza di adeguata strumentazione TC o RM.



## STRATEGIE DIAGNOSTICHE

I pazienti con sospetta TVP possono presentare aspetti molto peculiari, richiedono differenti approcci diagnostici a secondo delle diverse variabili che distinguono un paziente dall'altro, in particolare la loro provenienza (ambulatoriale o ospedaliera), l'epoca di insorgenza dei sintomi rispetto al momento dell'effettuazione degli accertamenti, il sospetto di una recidiva nella sede di un precedente episodio, la sede presunta della TVP. Quanto a quest'ultimo aspetto occorre distinguere tra localizzazione prossimale della TVP (dalla vena poplitea inclusa in su) e quella distale (vene profonde del polpaccio: tibiali anteriori, tibiali posteriori e peroniere). Il principale motivo di questa distinzione è che le complicanze emboliche importanti sono sostenute nella grande maggioranza dei casi dalle TVP prossimali e solo raramente da quelle distali. È convincente diffuso che queste ultime diventino fonte di emboli quando risalgono fino ad interessare la poplitea. Studi relativi alla storia naturale delle TVP distali hanno dimostrato che una loro risalita prossimale accade solo nel 20-30% dei casi ed in genere avviene entro 7 giorni dalla comparsa dei primi sintomi; nei rimanenti casi, la TVP distale va spesso incontro a risoluzione spontanea (Hirsh 1987). La TVP prossimale richiede un'immediata anticoagulazione. Per questo motivo, se da una parte è massimamente opportuno raggiungere rapidamente una diagnosi di certezza; va però detto che di fronte ad un forte sospetto clinico e nel caso sia inevitabile un ritardo nell'effettuazione dei necessari accertamenti diagnostici è consigliabile iniziare subito il trattamento anticoagulante. Diverso è il caso per la TVP distale. Infatti, una volta esclusa la TVP prossimale, se permane il sospetto di una TVP distale il comportamento validato nella letteratura scientifica è quello di riesaminare dopo qualche giorno (in genere 5-7). Lo scopo della rivalutazione di questi pazienti è quello di poter diagnosticare tempestivamente l'eventuale risalita prossimale del trombo e quindi iniziare il trattamento anticoagulante in questi casi (Buller 1991). Va precisato comunque che in caso di diagnosi di TVP distale l'anticoagulazione deve essere avviata come per quella prossimale.

In sintesi, la diagnosi di TVP poggia correntemente su 4 ordini di informazioni:

- ? La clinica: l'anamnesi e l'obiettività clinica sono essenziali nel definire il livello di rischio e la probabilità (pre-test) di TVP che può essere attribuita al paziente in esame.
- ? La diagnosi strumentale non-invasiva: si basa soprattutto sull'ultrasonografia con tecnica di compressione della vena sotto la sonda eco (CUS) eseguita anche nella sua modalità semplificata. (la pletismografia, molto impiegata negli anni scorsi, è ormai superata per la sua minor sensibilità e specificità e scarsa diffusione negli ambienti clinici. Va precisato che nel caso in cui la CUS (specie nella sua applicazione semplificata) dia risultati dubbi o tecnicamente insufficienti occorre procedere ad ulteriori accertamenti (nella scelta può essere utile la valutazione della probabilità clinica pre-test e il risultato dei D-dimeri).
- ? Il laboratorio: soprattutto mediante la determinazione del livello plasmatico dei D-dimeri.
- ? La diagnosi strumentale invasiva: flebografia (TC e RM sono qui trascurate perché di diffusione ancora limitata).

Dunque, poiché l'accuratezza e l'utilità clinica degli accertamenti strumentali non invasivi (CUS) e di laboratorio (D-dimeri) variano a seconda del tipo di pazienti da esaminare e della modalità della loro presentazione, è indispensabile definire differenti strategie diagnostiche per diverse tipologie di pazienti, comunque volte a minimizzare le possibilità di errore, il ricorso a tecniche invasive e la necessità di reiterare esami strumentali e di laboratorio.

A questo scopo si possono distinguere diversi tipi di pazienti:

Pazienti sintomatici ambulatoriali: costituiscono la maggioranza nella pratica clinica e il tipo di pazienti cui è stata rivolta la maggior parte degli studi della letteratura. Sono molto eterogenei, comprendendo soggetti che giungono all'osservazione in tempi spesso non brevi e spesso con quadri conclamati, ma anche soggetti con basso rischio pre-test. Nei pazienti sintomatici la resa diagnostica della CUS è massima, mentre quella dei D-dimeri può essere deludente se non eseguita tempestivamente (falsi negativi).

Pazienti sintomatici ospedalizzati: comprendono soggetti mediamente a più alto rischio a priori (pre-test), e più facilmente osservati all'esordio della TVP; ma molto spesso si tratta anche di soggetti portatori delle condizioni che inficiano l'interpretazione del dato di laboratorio (falsi positivi).

Pazienti con recidiva trombotica: vanno affrontati sapendo che non disponiamo di criteri affidabili per distinguere trombi di recente formazione da trombi inveterati nella stessa sede. Teoricamente è in questo ambito di applicazione che il dato di laboratorio dovrebbe risultare dirimente, ma mancano dati in proposito.

Soggetti asintomatici ad alto rischio: il problema diagnostico è giustificato esclusivamente per eseguire studi clinici controllati. Questi pazienti tendono ad avere TVP poco estese e per lo più confinate alle vene sottopoplitee, e, come tali, di più difficile diagnosi non invasiva. Il ricorso alla flebografia è praticamente necessario per una diagnosi definitiva.

Donne in gravidanza: presentano insidie e problemi specifici perché accusano spesso dolenzia e gonfiore agli arti inferiori pur in assenza di trombosi, sono più esposte al rischio di trombosi iliaca isolata, e pongono una qualche controindicazione (non assoluta) agli esami radiologici.

### ***Pazienti sintomatici ambulatoriali***

È questa la categoria di pazienti per i quali disponiamo di una consistente mole di studi dedicati in letteratura. Le strategie diagnostiche validate sono 3: la prima imperniata sulla CUS in versione semplificata, la seconda sulla determinazione previa della probabilità pre-test, la terza sul D-dimeri.

a) CUS in versione semplificata (Cogo 1998, Birdwell 1998): secondo questo approccio, il paziente viene primariamente sottoposto a CUS limitatamente alla vena femorale comune e alla vena poplitea. Un risultato positivo impone l'instaurazione di terapia, mentre un risultato negativo impone la ripetizione dell'esame dopo 7 giorni (salvo anticipare il controllo in caso di peggioramento o comparsa di nuovi segni o dei sintomi); solo se il secondo esito è positivo, si instaura terapia. La base razionale di questo approccio sta nella nozione che l'estensione prossimale di una TVP si ha solo in circa il 20% dei casi, e ciò avviene solitamente entro 7 giorni; la sua forza sta nell'evitare la flebografia; la sua debolezza sta nell'esuberante numero di controlli CUS con esito negativo (solamente il 2% dei pazienti risultano positivi al secondo esame). Esso comporta un rischio di complicanze emboliche <2%, sovrapponibile a quello ottenibile con approcci decisionali basati sulla flebografia (Kearon 1998a e 1998b).

b) Determinazione della probabilità pre-test (Wells 1995a e 1997): secondo questo approccio, il paziente viene primariamente classificato secondo la sua probabilità pre-test di TVP (sistema a punteggio su dati clinico-anamnestici, cfr Tavola 2) e quindi sottoposto a CUS. Probabilità pre-test bassa e CUS negativa escludono la TVP; probabilità pre-test bassa e CUS positiva (discordanza) impongono la flebografia; probabilità pre-test intermedia e CUS negativa (discrepanza) impongono la ripetizione della CUS a 7 giorni, che, in caso positivo impone la terapia; probabilità pre-test intermedia e CUS positiva impongono la terapia; probabilità pre-test elevata e CUS negativa (discrepanza) impongono la flebografia; probabilità pre-test elevata e CUS positiva impongono la terapia. Il punto di forza di questo approccio è di minimizzare i falsi negativi; la sua debolezza il ricorso a un numero eccessivo di flebografie. Infatti, dai dati pubblicati si evince un alto valore predittivo positivo della CUS nei pazienti a probabilità intermedia, e un alto valore predittivo negativo della CUS nei pazienti a

probabilità elevata (82% in entrambi i casi); dati che sembrano indicare che la flebografia dovrebbe essere riservata a pochi casi, selezionati su base individuale.

c) D-dimeri (Perrier 1999): secondo questo approccio, il paziente viene primariamente sottoposto a determinazione del D-dimeri. Un valore normale esclude la TVP e ogni altra indagine; un valore elevato associato a CUS positiva impone la terapia; un valore elevato associato a CUS negativa e rischio pre-test basso/intermedio esclude la diagnosi; un valore elevato associato a CUS negativa e rischio pre-test elevato impone la flebografia. Anche questo approccio risulta sicuro, comportando un basso rischio di eventi trombo-embolici a 3 mesi nei pazienti non trattati (1.8%). Il suo punto di forza è il numero basso di esami strumentali (e di flebografie in particolare); il suo punto di debolezza di essere applicabile solo a soggetti con sintomi recenti.

Estrapolando dai dati della letteratura, è possibile proporre la strategia diagnostica. (Figura 1). Come già detto sopra, va tenuto presente che ogni qual volta la CUS nella sua applicazione semplificata dia risultati dubbi o tecnicamente insufficienti occorre procedere ad ulteriori accertamenti.

Caratteristica di questo approccio è di considerare l'indagine flebografica solamente nei casi nei quali la probabilità pre-test sia alta, la CUS negativa e i D-dimeri positivi.

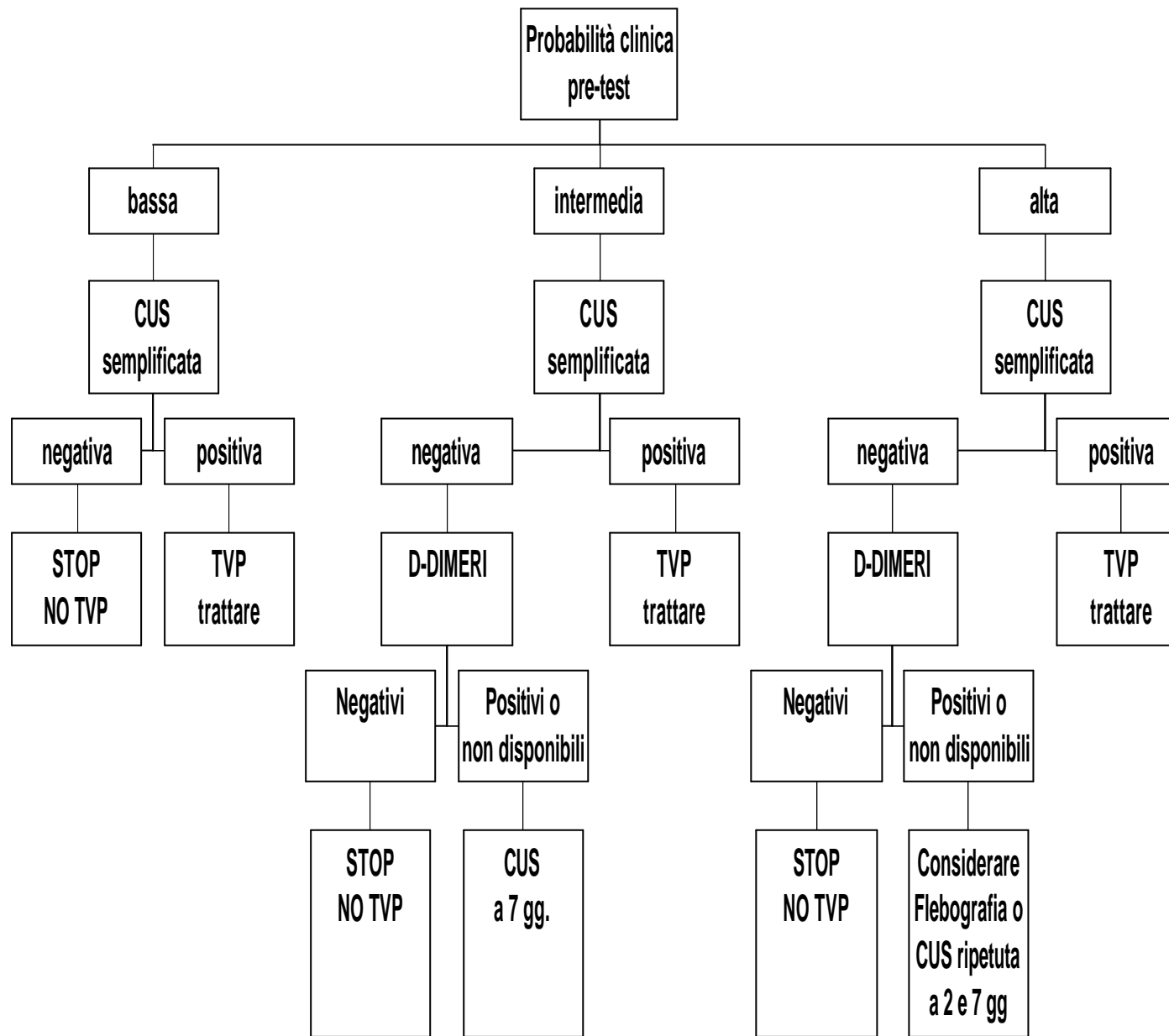


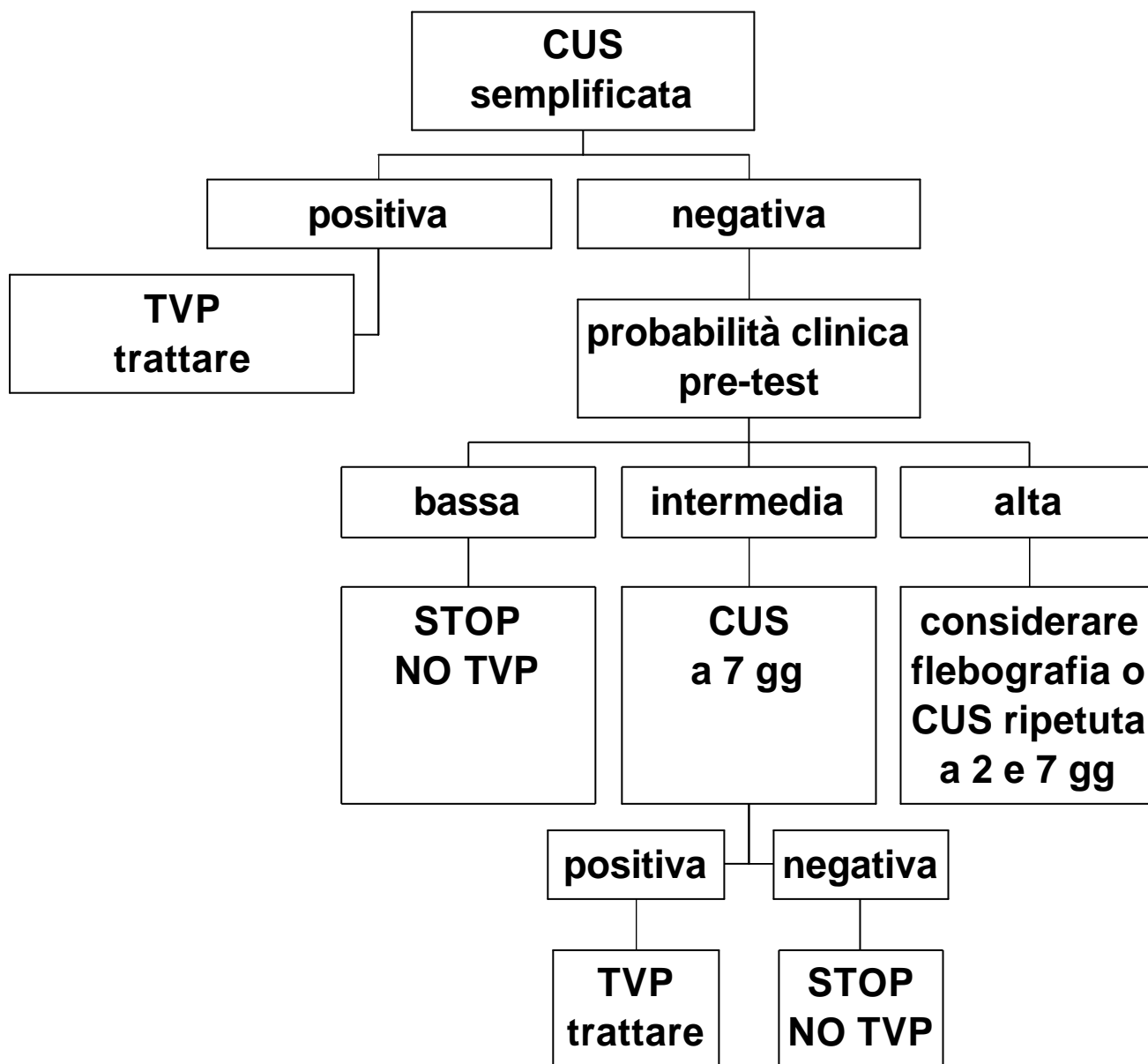
Figura 1  
 FLOW-CHART PER SOSPETTA TVP IN PAZIENTI AMBULATORIALI SINTOMATICI

**Pazienti sintomatici ospedalizzati**

Caratteristica di questi approcci è di non fare riferimento alla determinazione dei D-dimeri, in quanto in questi pazienti è altamente frequente che il test dia risultati alterati (per motivi aspecifici) e solo raramente potrebbe essere ottenuto un valore normale utilizzabile per il suo valore predittivo negativo. Non tutti concordano con l'indicazione alla flebografia in caso di CUS negativo in paziente ad alta probabilità; alcuni propongono un'indagine seriata più ravvicinata (2 e 7 giorni) e l'avvio a ecocolordoppler.

Figura 2

FLOW-CHART PER SOSPETTA TVP IN PAZIENTI OSPEDALIZZATI SINTOMATICI



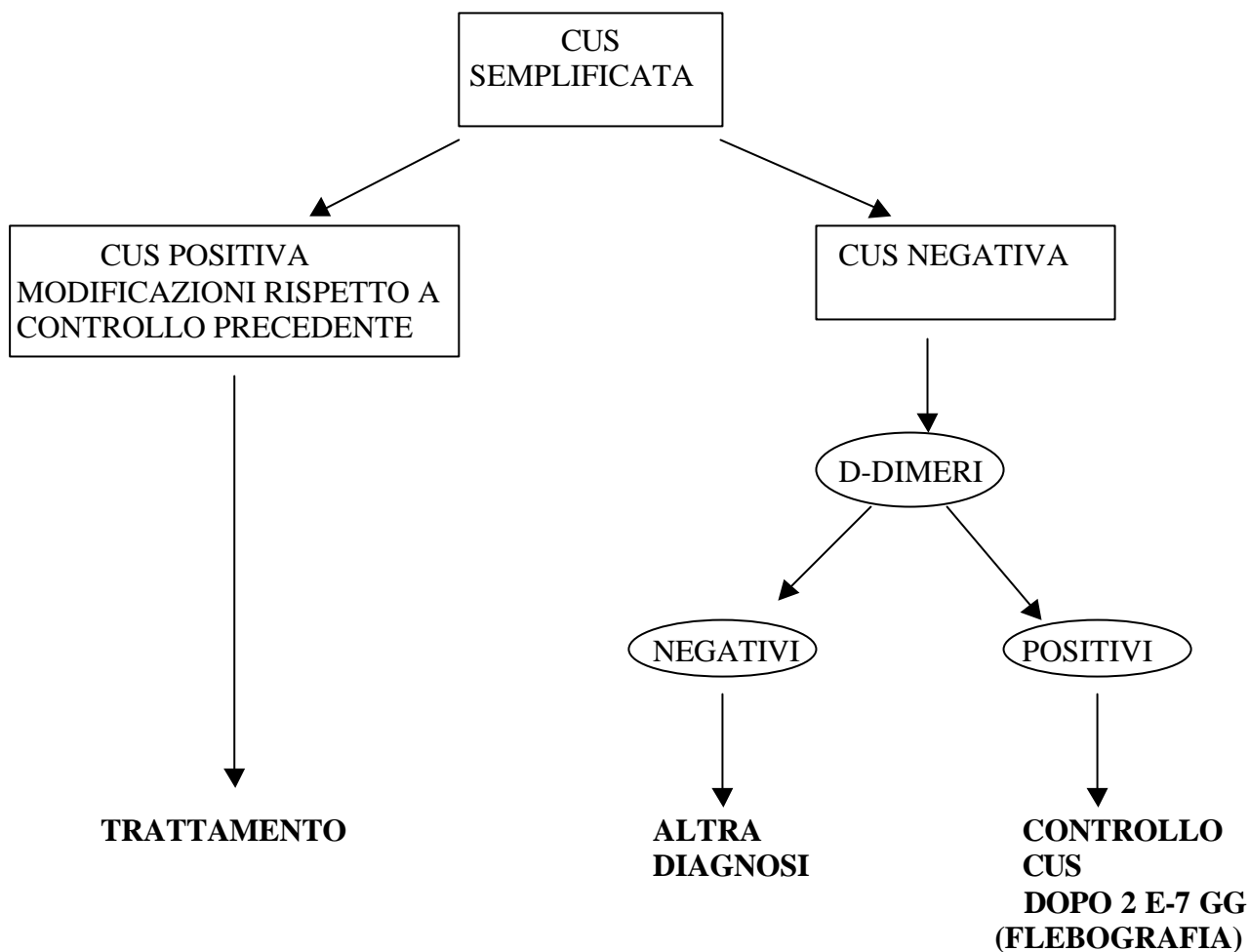
Nota: la valutazione pre-test della probabilità clinica costituisce il primo approccio al paziente; solo per comodità di schema nella flow-chart essa è posta dopo l'esecuzione della CUS.

### **Pazienti con sospetta recidiva di TVP**

È la diagnosi più difficoltosa, dove spesso permane l'incertezza. Caratteristica di questo approccio è la necessità di un riscontro precedente di ecotomografia per valutare differenze rispetto al quadro attuale (in caso di CUS positiva può essere ritenuto diagnostico un aumento del diametro del trombo di almeno 4 mm), ed il valore rilevante che assume la determinazione dei D-dimeri, da valutare comunque in relazione alla tempestività del controllo rispetto all'insorgenza dei sintomi. L'approccio deve comunque essere prudente in quanto sono ancora pochi gli studi in merito. La CUS seriata e nei casi ad alto sospetto clinico la flebografia appaiono al momento attuale procedure raccomandabili (Kearon 1998a), ma mancano procedure validate.

**Figura 3**

#### **FLOW-CHART PER SOSPETTA RECIDIVA DI TVP**



### ***Pazienti asintomatici ad alto rischio***

Questa diagnostica è giustificata ed utilizzata esclusivamente per eseguire studi clinici controllati al fine di verificare l'incidenza di TVP nelle varie condizioni e l'efficacia delle misure profilattiche applicate. L'approccio validato e utilizzato finora è quello di escludere o confermare la TVP (sia prossimale che distale) unicamente sulla base della flebografia bilaterale a tempi stabiliti in base all'andamento del rischio e della profilassi effettuata. La necessità di ricorrere alla flebografia si basa sul fatto che, se è vero che in queste condizioni cliniche la CUS eventualmente positiva conferma la presenza di una TVP, tuttavia la probabilità di una CUS falsamente negativa è troppo elevata per essere accettabile ed inoltre il test dei D-dimeri è così spesso alterato da risultare inutilizzabile per escludere la TVP.

### ***Donne in gravidanza***

L'unico approccio diagnostico valutato rigorosamente in questa condizione clinica è la pletismografia a impedenza condotta in maniera seriale (esami ripetuti nel corso di giorni successivi) (Hull 1990a). Tuttavia si tratta di un esame obsoleto. L'US seriale, condotta con strumentazione appropriata (sonde idonee alla esplorazione delle vene iliache e della cava nell'addome), è plausibilmente altrettanto valida, e resta l'unico esame raccomandato.

### ***Avvertenze finali***

Va sottolineato il carattere di linee-guida di questi algoritmi (non di protocolli rigidi), che richiedono di essere riconsiderati criticamente di volta in volta, tenendo conto delle condizioni locali (accessibilità e affidabilità delle singole diagnostiche), e dei fattori individuali legati ai pazienti.

L'utilizzazione di questi algoritmi si basa su alcuni presupposti che devono essere tenuti presenti: a) la CUS nella sua applicazione semplificata non deve dare risultati dubbi o tecnicamente insufficienti; b) l'eventuale presenza di una TVP iliaca isolata deve essere esclusa con mezzo diagnostico appropriato; c) la valutazione del risultato dei D-dimeri si deve basare sull'impiego di un livello di cut-off opportunamente calcolato per l'esclusione di TVP; d) per la valutazione di risultati negativi dei D-dimeri deve essere tenuto presente il loro dubbio valore qualora la distanza temporale tra insorgenza dei sintomi ed effettuazione del test si aggiri o superi i 10-15 giorni.

Per quanto riguarda pazienti ricoverati o con sospetto di recidiva di TVP, e donne in gravidanza non disponiamo di studi appropriati, e la definizione dell'approccio diagnostico ottimale resta incerta. Le raccomandazioni suddette, da considerare interlocutorie, si basano sull'evidenza disponibile, ma andranno riviste alla luce di studi futuri.

## **LE CONDIZIONI TROMBOFILICHE E LORO DIAGNOSI**

Si definiscono come "trombofiliche" alcune condizioni ereditarie o acquisite caratterizzate dalla presenza di fattori biumorali ben definiti e predisponenti alla trombosi; esse sono clinicamente associate ad una più elevata incidenza di eventi trombotici (specie venosi). Sebbene queste condizioni siano di per sé caratterizzate da un più alto rischio di complicanze trombotiche, spesso gli eventi trombotici sono scatenati o favoriti da condizioni acquisite (permanenti o transitorie) che espongono il soggetto ad un più accentuato rischio di trombosi. Tra queste, citiamo le neoplasie, i traumi, le cardiovasculopatie, la chirurgia, la gravidanza, le gestosi, l'obesità, la sindrome nefrosica, l'assunzione di estroprogestinici, ecc..

## **Trombofilie Ereditarie**

Le condizioni trombofiliche ereditarie riconoscono una trasmissione genetica di tipo autosomico dominante e si caratterizzano clinicamente per l'insorgenza di episodi trombotici prevalentemente (ma non esclusivamente) venosi, più frequenti in età giovanile (al di sotto dei 40-45 anni), spesso ricorrenti e associati alla presenza di una storia familiare di trombosi. La "penetranza" clinica di queste condizioni trombofiliche, ovvero la frequenza con cui i soggetti portatori vanno incontro ad eventi trombotici, può però essere molto diversa per le diverse condizioni trombofiliche.

Le condizioni in questione si possono raggruppare come segue:

- ⌘ Deficit degli inibitori della coagulazione - Sono rappresentate da carenza di proteina (difetti di tipo I) o da alterata funzionalità (difetti di tipo II) di Antitrombina III, Proteina C o Proteina S (Lane 1996a 1996b);
- ⌘ Mutazione Fattore V Leiden (G1691A) - La presenza di tale mutazione comporta la comparsa di un'alterazione funzionale denominata "Resistenza alla proteina C attivata" (Zoller 1997);
- ⌘ Mutazione G20210A del gene della Protrombina - Questa mutazione è stata dimostrata essere associata ad elevati livelli plasmatici della Protrombina (Poort 1996).

La prevalenza di queste condizioni trombofiliche, bassa nella popolazione generale (Lane 1996a 1996b), aumenta se si considerano soggetti con precedenti tromboembolici selezionati, ad esempio per la comparsa del primo evento in età inferiore ai 45 anni, o con eventi ricorrenti, o con storia familiare di trombosi (Tavola 5).

La penetranza clinica delle alterazioni suddette è variabile, essendo massima (60-70%) per il deficit di Antitrombina III, e decrescente per le altre condizioni, fino ad una prevalenza di trombosi solo nel 8-10% nei soggetti portatori della mutazione Fattore V Leiden. Un effetto sinergistico favorente la trombosi è stato recentemente dimostrato quando si associ la presenza del Fattore V Leiden con l'assunzione di estro-progestinici (Vandenbroucke 1994).

Sono state descritte altre condizioni trombofiliche ereditarie, per le quali però non esiste una dimostrazione precisa circa il fatto che la loro presenza conferisca un sicuro aumento del rischio trombotico (Lane 1996a 1996b). Tra esse si ricordano:

- ⌘ Dis-fibrinogenemie - Alterazioni funzionali del fibrinogeno plasmatico
- ⌘ Ipo- e dis-plasminogenemie - Riduzioni quantitative o funzionali del plasminogeno
- ⌘ Riduzione dal Fattore XII - La riduzione del fattore XII può portare ad una scarsa attivazione della via XII-dipendente della fibrinolisi
- ⌘ Riduzione dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA)
- ⌘ Aumento dell'inibitore del t-PA (PAI-1)

## **Trombofilie Acquisite**

### **Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APA)/anticoagulanti di tipo lupico (LAC)**

Gli APA sono anticorpi di classe IgG e/o IgM, diretti contro la  $\beta$ 2-glioproteina I ( $\beta$ 2-GPI) legata a fosfolipidi anionici, ovvero contro altri complessi proteina-fosfolipidi. Alcuni possono comportarsi in vitro come anticoagulanti (di tipo lupico), allungando i test della coagulazione fosfolipido-dipendenti (aPTT e, in misura minore, PT), in vivo come fattori trombogenici associandosi a manifestazioni cliniche di trombosi arteriose e/o venose, spesso ricorrenti, storia di abortività, piastrinopenia. Essi compaiono nel corso di malattie autoimmuni, mielo/linfoproliferative, neoplastiche, infettive virali, e inoltre nella epatite cronica attiva o con certi farmaci (idralazina, clorpromazina), oppure isolatamente, in assenza di ogni altra condizione morbosa (sindrome primaria) (Harris 1990). Il riscontro occasionale di APA/LAC in soggetti per altro normali (specie se in giovane età), senza storia di trombosi né piastrinopenia, non è sufficiente a evocare il rischio trombotico.



### **Alterazioni acquisite del sistema fibrinolitico**

Un elevato livello di PAI-1 o, assai più raramente, una deficienza di produzione di t-PA, di natura acquisita sono stati riscontrati con notevole frequenza in associazione con trombosi venose ricorrenti (Hamsten 1987, Prins 1991). Un aumento del PAI-1 sembra altresì poter rappresentare uno dei meccanismi patogenetici e di rischio per la trombosi venosa profonda postoperatoria (Sorensen 1990). Si deve tuttavia rilevare come l'estrema variabilità della misurazione del parametro PAI e il suo comportamento di reattante della fase acuta impediscono, a tutt'oggi, di conferire con sicurezza a questa alterazione il valore di uno stato trombofilico vero e proprio, anche per la difficoltà di distinguere se un suo aumento sia primitivo o secondario rispetto a una trombosi.

### **Iperomocisteinemia**

Questa condizione viene considerata a parte poiché un aumento dell'omocisteina (di base o dopo carico con metionina) è, nella maggioranza dei casi, provocato dalla concomitante presenza di alterazioni ereditarie (deficit enzimatico) ed acquisite (carezza vitaminica). Le prime riguardano le mutazioni eterozigoti della cistationina beta-sintetasi e della 5,10 metilentetraidrofolato reductasi (MTHFR), ovvero della sua variabile termolabile (mutazione C677T, in forma omozigote), di gran lunga la più frequente. La presenza di queste mutazioni (in particolare la C677T) spesso non è però sufficiente a determinare un aumento dell'omocisteina, che si realizza solo in presenza di bassi livelli delle vitamine coinvolte nel ciclo della omocisteina (Acido folico, B12 e B6). Condizioni acquisite, quali: riduzione delle vitamine suddette, particolari abitudini di vita (dieta ricca di proteine, consumo di alcolici e caffeina, fumo), assunzione di certi farmaci (methotrexate, antiepilettici, ciclosporine, corticosteroidi, ecc), altre patologie in atto (malattie renali, tumori, ipotiroidismo, ecc) possono indurre una condizione di iperomocisteinemia anche in assenza di alterazioni genetiche. Il meccanismo per cui trombosi (prevalentemente arteriose) si associano a iperomocisteinemia non è ancora completamente chiarito (Palareti 1996a, Boers 1997, Cattaneo 1997).

### **Linee Guida per l'esecuzione dei Test Per La Diagnosi Di Trombofilia**

Le situazioni nelle quali è consigliabile eseguire un screening trombofilico sono riportate nella Tavola 6. L'elenco dei test che dovrebbero essere eseguiti è riportato nella Tavola 7. Va però precisato che la lista riportata ha solo valore indicativo e che la decisione di procedere o meno ad eseguire le indagini deve essere influenzata dalla valutazione dell'utilità relativa dei risultati per il paziente stesso e per i familiari. È consigliabile eseguire i test per la diagnosi di trombofilia sulla base di protocolli standardizzati le cui linee fondamentali sono riportate nella Tavola 8. Mentre i test genetici possono essere eseguiti in ogni circostanza, i test biologici funzionali risultano spesso alterati nelle condizioni riportate nella sezione A della Tavola 8. In queste condizioni l'esecuzione di questi test è in genere sconsigliabile e comunque da valutare caso per caso. I test funzionali devono essere eseguiti a distanza di almeno 3 mesi dall'evento tromboembolico acuto e dopo 15-20 giorni dalla sospensione di ogni trattamento anticoagulante, potendo risultare alterati dalla trombosi stessa in fase acuta (sia arteriosa che venosa), dall'eparina e/o dagli anticoagulanti orali, dalla malattia acuta intercorrente, dal trattamento estro-progestinico, dalla gravidanza.

### **Raccomandazioni**

- ? I singoli test da eseguire per la diagnosi di trombofilia (vedi Tavola 7) sono indicati in presenza di almeno una delle condizioni riportate nella Tavola 6. La decisione circa l'esecuzione delle indagini deve essere presa tenendo conto dell'utilità effettiva, per il paziente e per i suoi familiari

- ? Le indagini devono essere eseguite tenendo conto delle condizioni che ne limitano il significato (vedi Tavola 8).

Tavola 5

Frequenza dei difetti trombofilici (congeniti eterozigoti) nella popolazione generale e in pazienti con trombosi venosa (TVP) pregressa.

Tipo di difetto	Popolazione generale	Paz. con TVP non selezionati	Paz. con TVP selezionati \$
ATIII	0.02 %	1.1%	2.4%
Proteina C	0.2-0.4%	3.2%	3.8%
Proteina S	-----	2.2%	3.0%
Res. PC attivata (F. V Leiden)	3-7%	20%	22%
Mutazione G20210A (Protrombina)	2.3%	6.2%	18%

\$ = TVP < 45 anni e/o TVP ricorrenti o familiari

## Tavola 6

Situazioni nelle quali è indicato eseguire uno screening per trombofilia

- ? Età giovanile di comparsa dell'evento trombotico, arterioso o venoso (? 45 anni)
- ? TEV idiopatica
- ? TEV dopo stimoli di entità trascurabile
- ? TEV ricorrente
- ? Trombosi venose in sedi non usuali
- ? Storia familiare positiva per tromboembolie venose
- ? Associazione di trombosi con perdita fetale
- ? Necrosi cutanea indotta da anticoagulanti orali
- ? Porpora fulminante neonatale

## Tavola 7

Test consigliabili per uno screening di trombofilia

- ? Tempo di Protrombina (come indice di funzionalità epatica)
- ? aPTT
- ? Fibrinogeno
- ? Antitrombina III
- ? Proteina C
- ? Proteina S
- ? Resistenza alla Proteina C attivata (se alterata ricerca della mutazione Fattore V Leiden)
- ? Mutazione G20210A del gene della Protrombina
- ? Ricerca del Lupus Anticoagulant (LAC)
- ? Anticorpi anticardiolipina (e anticorpi antibeta2 Glicoproteina I)
- ? Omocisteina (di base e dopo carico con metionina)

## Tavola 8

Linee guida per l'esecuzione di uno screening per trombofilia. (vedi commento nel paragrafo relativo)

- A) È necessario tener presente che, a differenza dei test genetici, i test funzionali per alterazioni trombofiliche risultano spesso alterati in modo aspecifico nelle seguenti condizioni:  
durante la fase acuta di un evento trombotico, sia venoso che arterioso  
durante la terapia anticoagulante (eparina, anticoagulanti orali)  
durante malattie intercorrenti acute che possono influenzare i risultati  
durante trattamento estro-progestinico  
durante la gravidanza  
in caso di presenza di epatopatie con presumibile alterazione secondaria dei test coagulativi  
L'indicazione ad eseguire accertamenti per trombofilia nelle condizioni suddette va valutata caso per caso.
- B) Si consiglia eseguire lo screening per trombofilia a distanza di almeno 3 mesi dall'evento tromboembolico venoso acuto e dopo la sospensione (da almeno 15-20 giorni) del trattamento anticoagulante.

## TERAPIA DELLA TVP

Gli obiettivi del trattamento della TVP, sia prossimale che distale (una volta accertata), consistono nel prevenire l'estensione locale del trombo e la partenza di emboli, nel promuovere o accelerare la fibrinolisi e infine nel prevenire le complicanze a lungo termine (sindrome post-trombotica). I farmaci anticoagulanti (eparine e anticoagulanti orali), i fibrinolitici e i filtri cavali costituiscono il repertorio terapeutico correntemente usato.

### ***Eparina non frazionata (ENF)***

La prima autentica dimostrazione di efficacia dell'eparina per la terapia della TVP degli arti inferiori è stata fornita nel 1992, anno della pubblicazione dei risultati di un importante studio prospettico in doppio cieco controllato, in cui l'eparina in combinazione con warfarin è stata posta a confronto con la warfarin da sola nel trattamento di un'ampia serie di pazienti affetti da TVP prossimale (Brandjes 1992). L'eclatante riduzione di eventi tromboembolici, a sei mesi dall'episodio iniziale, associata alla ancora più evidente riduzione di estensioni asintomatiche della trombosi (controlli flebografici), ha determinato la prematura interruzione dello studio.

È ampiamente dimostrato come per bloccare l'accrescimento di un trombo siano richieste concentrazioni ematiche di eparina in grado di interferire significativamente con la trombina circolante, raggiungibili solo con dosaggi elevati del farmaco (Hull 1986, Verstraete 1990, Hirsh 1991, Brandjes 1992, Raschke 1993, Hirsh 1995). La rapidità con cui si raggiunge l'effetto anticoagulante desiderato risulta decisiva al fine di perseguire l'obiettivo della prevenzione dell'embolia polmonare e dell'estensione/recidiva della trombosi venosa (Hirsh 1992a).

La prassi più largamente diffusa prevede l'ospedalizzazione del paziente e l'infusione del farmaco per via endovenosa continua. È ampiamente condiviso che questa modalità garantisce un livello di anticoagulazione più efficace rispetto alla somministrazione di dosi refratte, riducendo inoltre il rischio di emorragie connesso con i picchi di ipocoagulabilità provocati dalla somministrazione

intermittente (Salzman 1975, Glazier 1976, Mant 1977, Wilson JR 1979, Marbet 1980, Wilson JE III 1981, Fagher 1981). I criteri di somministrazione del farmaco prevedono l'iniezione di una dose di carico di 50-100 U/Kg ev, seguita dall'iniezione endovenosa continua di 1250-1500 U/h, monitorando l'aPTT con lo scopo di mantenere un rapporto di 1.5-2.5 rispetto al valore di controllo (Basu 1972, Verstraete 1990, Hirsh 1991 & 1995, Brill-Edwards 1993). Nelle prime 48 ore il fabbisogno di eparina può essere notevolmente superiore rispetto alle successive (60.000 U/die o più), soprattutto nelle trombosi estese.

L'aPTT è un test semplice ed accurato, sensibile elettivamente all'inibizione operata dell'eparina dei fattori della via intrinseca e comune della cascata coagulativa. Tuttavia, la sensibilità dei reagenti impiegati può variare da un laboratorio all'altro, ciò che rende problematico comparare i risultati di studi differenti (Brill-Edwards 1993). Gli intervalli terapeutici ottimali dell'aPTT, riportati negli studi di riferimento, corrispondono a livelli plasmatici di eparina compresi tra 0.2 e 0.4 U/ml (misurata con titolazione protaminica), o tra 0.35 e 0.7 (misurata come livello di attività anti-Xa); è raccomandabile che ogni laboratorio verifichi tale corrispondenza (Verstraete 1990, Hirsh 1991 & 1995). La determinazione dell'eparinemia è raccomandabile in pazienti apparentemente resistenti a dosi elevate di farmaco (Levine 1994a). In caso di infusione e.v. continua dell'eparina, l'aPTT può essere misurato in qualsiasi momento; in caso di infusione e.v. a dosi refratte, l'aPTT va misurato subito prima della dose successiva (Verstraete 1990, Hirsh 1991 & 1995). Non c'è convincente evidenza che il rischio emorragico sia correlato con il prolungamento dell'aPTT: alcuni Autori hanno infatti osservato che la frequenza e la gravità delle complicanze emorragiche sono indipendenti dall'intensità dell'anticoagulazione espressa dal prolungamento dell'aPTT (Hull 1992a). Dunque, in ogni caso si deve raccomandare prudenza nell'impiego dell'eparina, soprattutto in gruppi specifici di pazienti, considerati a maggior rischio di complicazioni emorragiche (Tavola 9).

Al fine di ottimizzare il precoce raggiungimento e il mantenimento di livelli ottimali di anticoagulazione, sono stati proposti vari schemi terapeutici. Quelli che hanno determinato i migliori risultati sono riportati nella Tavola 10 (Cruickshank 1991, Hull 1992a, Raschke 1993). Sulla base di questi, un aPTT al di sopra del limite inferiore del range terapeutico può essere raggiunto nelle prime 24 ore nel 82-99% dei pazienti, ed entro 48 ore nel 91%. Con l'ausilio degli schemi B e C (che contemplano dosi iniziali più elevate rispetto allo schema A) il raggiungimento del range terapeutico è stato ottenuto rispettivamente nel 99% e nel 97% dei pazienti entro 24 ore. L'infusione di dosi iniziali di eparina più elevate (1680 U/h, corrispondenti a 40.000 U/24 h), nei casi in cui non sussistono identificabili situazioni di rischio emorragico, costituisce un evidente vantaggio nella rapidità di raggiungimento del range terapeutico desiderato rispetto agli altri schemi (Hull 1992a). Con l'impiego di dosi appropriate corrette di ENF l'incidenza cumulativa di nuovi eventi trombo-embolici si attesta tra il 4 e il 7% in 3 mesi (Hull 1986, Hull 1990b, Hull 1992b, Prandoni 1992a).

Esistono convincenti dimostrazioni di efficacia dell'eparina calcica sottocutanea nella fase acuta di TVP, come alternativa a quella endovenosa (Bentley 1980, Doyle 1987, Walker 1987, Lopaciuk 1989, Pini 1990, Hull 1992b, White 1993). Una recente meta-analisi sugli studi di confronto tra le due vie di somministrazione ha dimostrato una sostanziale parità, sia in termini di efficacia che di rischio emorragico (Hommes 1992). La via s.c. (di per sé meno razionale) non va trascurata, soprattutto in pazienti con problemi di accesso venoso; in linea teorica, consente una impostazione terapeutica direttamente al domicilio dei pazienti, e una loro più rapida mobilitazione e dimissione dopo il ricovero (Robinson 1993). Dato che con questa modalità di somministrazione la concentrazione terapeutica si raggiunge più lentamente (1-2 ore dopo l'iniezione), è opportuno comunque che il trattamento sia preceduto dall'iniezione endovenosa di un carico di 5.000 U, se possibile. La posologia giornaliera cumulativa iniziale non dovrebbe risultare inferiore a 35.000 U, ripartite in due o tre somministrazioni. Il monitoraggio dell'aPTT, ovviamente indispensabile, va eseguito su campione venoso prelevato 4-6 ore dopo una dose (Verstraete 1990, Hirsh 1991 & 1995).

È stato recentemente proposto un nomogramma per la somministrazione dell'eparina per via sottocutanea, allo scopo di favorire una anticoagulazione rapidamente efficace (Prandoni 1998), che prevede un adeguamento dei dosaggi al peso corporeo (Tavola 11).

Per quanto riguarda la durata della terapia eparinica, essa è stata recentemente oggetto di una profonda revisione. In passato veniva generalmente protratta per 1-2 settimane; recentemente è stato dimostrato che la precoce embriazione con la warfarin può drasticamente ridurre la durata globale della terapia eparinica (e quindi del ricovero ospedaliero) senza comprometterne l'efficacia (Gallus 1986, Hull 1990b, Verstraete 1990), e inoltre il rischio della trombocitopenia indotta da eparina (complicanza che si sviluppa abitualmente dopo circa 8-10 giorni di terapia). La raccomandazione attuale prevede la contemporanea somministrazione di eparina ed anticoagulanti orali, e la sospensione dell'eparina dopo il raggiungimento e il mantenimento per almeno 2 giorni dell'INR terapeutico (2.0-3.0), ciò che si realizza mediamente in 5 giorni (Gallus 1986, Hull 1990b, Verstraete 1990).

La principale complicanza della terapia eparinica è rappresentata dalle emorragie (le più comuni manifestazioni sono ematomi cutanei, emorragie gastrointestinali ed ematuria). La loro incidenza e gravità sono estremamente variabili: complicanze minori sono riportate con frequenza oscillante dal 10 al 15%, complicanze maggiori (definite come emorragie fatali, o da organi vitali, che comportino un calo dell'emoglobina  $> 2$  g/dl, e terapia trasfusionale) dal 2 al 7% (Levine 1998). Tali complicanze possono essere ridotte da una condotta corretta e prudente, soprattutto in definite categorie di pazienti. (v. sopra). In caso di emorragie di lieve entità o di emorragie da sedi comprimibili non è abitualmente indispensabile sospendere il trattamento. In caso di emorragie importanti o da aree inaccessibili o vitali il trattamento andrà interrotto definitivamente; oltre al consueto trattamento di supporto si somministrerà, se necessario, solfato di protamina (1 mg di solfato di protamina neutralizza 100 U di eparina).

### **Controindicazioni alla terapia eparinica**

Esistono controindicazioni assolute e relative alla terapia eparinica (Tavola 12). In caso di controindicazioni assolute va preso in considerazione l'impianto di un filtro cavale. In caso di controindicazioni relative, la decisione si basa su una giudiziosa valutazione del rapporto rischi-benefici da caso a caso. Non è precisamente definito quanto a lungo ci si debba astenere dalla terapia anticoagulante dopo una emorragia cerebrale recente; sembra ragionevole supporre che dopo 20-30 da un ictus emorragico di dimensioni non grandi, documentato il riassorbimento della emorragia, il rischio di una recidiva emorragica si riduca sostanzialmente.

### **La Trombocitopenia da eparina**

La piastrinopenia da eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia = HIT) è un evento avverso potenzialmente grave legato alla somministrazione di questo farmaco. Si tratta di una piastrinopenia immunologica, che compare durante o subito dopo il trattamento eparinico, in genere dal 5° ai 15° giorno dopo l'inizio della terapia, ma che può insorgere anche in 2a giornata se il paziente è stato già trattato con eparina negli ultimi 3 mesi (Hirsh 1998) - ed è causata da immunoglobuline IgG che attivano le piastrine attraverso i loro recettori Fc(RII) (Clong 1989, Adelman 1989). La sua incidenza varia tra lo 0,3% e il 4%, a seconda dei vari reports (Warkentin 1995, Kappers-Klunne 1997, Hirsh 1998, Heidrich 1998), e non vi sono sostanziali differenze nel rischio di indurre HIT tra la somministrazione di eparina a dose terapeutica o profilattica. Esiste un altro tipo di piastrinopenia di eparina, non immune, che è precoce, benigna e reversibile nonostante la continuazione della terapia eparinica, da non confondere con la HIT propriamente detta.

## **Origine**

L'origine immunologica della HIT è stata riconosciuta già 25 anni fa da Rhodes e coll. (1973) e recenti studi hanno dimostrato che l'antigene target è rappresentato dal complesso eparina-fattore piastrinico 4 (PF4) (Amiral 1992, Kelton 1994, Greinacher 1994a). Il paradosso rappresentato da una piastrinopenia che si associa a complicanze trombotiche e non emorragiche è stato spiegato dalla scoperta di Warkentin e coll. (1994) che, a differenza delle comuni piastrinopenie da farmaci nelle quali le immunoglobuline implicate interagiscono tramite il loro frammento Fab con le glicoproteine IIb-IIIa della membrana piastrinica, nella HIT le immunoglobuline interagiscono tramite il loro frammento Fc con il recettore piastrinico Fc-RII (CD32). Questo diverso tipo di legame induce una piastrinopenia moderata, di regola non associata a sindrome emorragica, ed è in grado di attivare le piastrine in modo esplosivo, con generazione di microparticelle piastriniche ricche in fosfolipidi carichi negativamente e dotate di attività procoagulante. Questi anticorpi reagiscono anche con cellule endoteliali ricoperte da PF4, per la presenza di eparansolfato sulla superficie endoteliale (Visentin 1994), ed è probabile che un danno endoteliale immuno-mediato contribuisca alla patogenesi delle trombosi associate a piastrinopenia da eparina.

## **Diagnosi di laboratorio**

La comparsa di piastrinopenia in corso di terapia eparinica deve far sospettare una piastrinopenia da eparina, specie se si tratta di un calo del 50% o più rispetto ai valori basali, intervenuto dopo almeno 5 giorni di terapia. Di fronte al sospetto clinico occorrerà da una parte escludere altre possibili cause (coagulazione intravascolare disseminata, setticemia, emodiluizione ecc.), dall'altra confermare se possibile la diagnosi mediante test di laboratorio atti ad evidenziare nel siero del paziente la presenza di un fattore aggregante piastrinico eparina-dipendente. Il test più usato è l'immunoaggregometria piastrinica: in caso di piastrinopenia da eparina, l'aggiunta di eparina e di siero del paziente ad un pool di plasma ricco di piastrine è in grado di indurre aggregazione piastrinica, mentre l'aggiunta di eparina o di siero del paziente da soli non sono in grado di provocarla. Purtroppo in questo test il vantaggio della semplicità di esecuzione e del basso costo non si accompagna ad una soddisfacente sensibilità. Più sensibili, ma più complesse e meno utilizzate altre metodiche quali il test del rilascio della serotonina marcata, del fattore piastrinico 3, tecniche di fissazione del complemento, di agglutinazione di eritrociti di montone ricoperti di eparina, o test citofluorimetrici. Recentemente è stato messo a punto un test ELISA utilizzando come antigene target il complesso eparina-PF4 (Greinhacher 1994b). La difficoltà di avere in tempi rapidi una conferma laboratoristica fa sì che nella pratica clinica sia spesso necessario prendere decisioni terapeutiche prima che (o senza che) sia dimostrata la presenza di anticorpi anti-piastrine eparina-dipendenti.

## **Manifestazioni cliniche**

La HIT si associa frequentemente con trombosi arteriose o venose, incluso l'infarto miocardico, l'ictus ischemico, l'occlusioni arteriose acute degli arti inferiori, la coagulazione intravascolare disseminata, la trombosi venose profonde e l'embolia polmonare, con una incidenza compresa tra il 25% e l'89% dei casi di piastrinopenia (Warkentin 1995). Nell'1-2% dei pazienti con HIT è stata anche descritta la necrosi surrenalica bilaterale da infarto emorragico (Warkentin 1998a), per cui in pazienti in trattamento eparinico e piastrinopenia che presentino dolore addominale e/o ipotensione deve essere considerata questa eventualità. Una HIT deve inoltre essere sospettata in caso di insorgenza di lesioni eritematose o necrotiche 5-8 giorni dopo l'inizio della terapia eparinica sottocutanea nelle sedi di iniezione dell'eparina. Recentemente è stata meglio caratterizzata la sindrome denominata gangrena venosa associata con la HIT, riconoscendo il ruolo patogenetico in questi pazienti della somministrazione di warfarin e della conseguente riduzione dei livelli plasmatici di proteina C (Warkentin 1997). La gravità di questa pur rara sindrome, che sovente conduce all'amputazione

dell'arto, ha portato a valutare con circospezione la somministrazione di anticoagulanti orali in alternativa all'eparina nei pazienti con HIT associata a trombosi.

La gravità degli eventi trombotici che si possono associare alla piastrinopenia da eparina rende necessario un monitoraggio della conta piastrinica in tutti i pazienti che ricevono eparina sia a dosaggio terapeutico che profilattico. Per i pazienti ospedalizzati, è consigliabile un controllo basale e una successiva conta piastrinica ogni 3 giorni dal 5° al 15° giorno; per i pazienti trattati a domicilio, oltre al controllo basale sarà opportuno effettuare almeno un controllo in 7a-8a giornata. In caso di riduzione della conta piastrinica al 50% o più - in assenza di una probante causa alternativa - la somministrazione di eparina deve essere immediatamente sospesa.

### **Comportamento terapeutico**

Il comportamento clinico sarà diverso innanzitutto a seconda che si tratti di una semplice piastrinopenia (non accompagnata da alcun segno clinico o strumentale di trombosi) oppure di una HIT associata a trombosi, sia precedente che conseguente alla somministrazione di eparina. Nel primo caso la profilassi potrà essere proseguita con gli eparinoidi (dermatansolfato, danaparoid o sulodexide fiale), con irudina a dose profilattica, oppure con altri farmaci non ancora in commercio in Italia (argatroban, pentasaccaride) tenendo conto che i pazienti con HIT senza evidenza clinica di trombosi hanno comunque un rischio di trombosi pari al 50% nei successivi 30 giorni. Dovrà essere monitorata la conta piastrinica e la coagulazione del sangue per poter rilevare in tempo eventuali segni laboratoristici preoccupanti (ulteriore calo delle piastrine, attivazione della coagulazione). Le eparine a basso peso molecolare non sono raccomandabili in quanto può esservi immunizzazione crociata.

Il trattamento dei pazienti con piastrinopenia da eparina e trombosi è problematico. L'eparina deve essere immediatamente sospesa - evitando anche l'eparinizzazione dei cateteri venosi - e le opzioni terapeutiche alternative dipendono dalla gravità e dalla sede dell'occlusione. Le eparine a basso peso molecolare oggi si considerano controindicate in quanto hanno un'alta probabilità di indurre reazioni crociate (probabilità di reazioni crociate > 90% in vitro, con un rischio di fallimento terapeutico clinico stimato tra il 25 e il 50% [Warkentin 1998a]). Tra gli eparinoidi, la maggiore esperienza è stata accumulata con il danaparoid, impiegato ad oggi in più di 700 casi, con un successo superiore al 90% (Wilde 1997). Anche il danaparoid non è scevro da reazioni crociate, che raggiungono il 10-40% in vitro, ma che raramente si accompagnano ad evidenza clinica di immunità crociata. La dose d'attacco è di 2250 U in bolo, seguita da 400 U/ora per 4 ore, poi 300 U/ora per 4 ore iniziando poi una dose di mantenimento di 150-200 U/ora. Questo schema posologico raggiunge di solito un livello di anticoagulazione terapeutico (0,5 - 0,8 U anti-Xa/ml) per cui non è necessario un monitoraggio laboratoristico.

In teoria il trattamento d'elezione dovrebbe essere rappresentato oggi dall'irudina ricombinante, che è stata impiegata con successo in numerosi casi (Schmidt 1997), è completamente priva di reattività crociata, ed è già stata approvata per questa indicazione in vari paesi d'Europa e in USA. Lo schema posologico più usato prevede una dose d'attacco di 0,4 mg/kg in bolo endovenoso, seguito da una dose di mantenimento di 0,15 mg/kg/ora, con monitoraggio laboratoristico in modo da mantenere l'aPTT a livello di 1,5 - 3 volte l'aPTT normale. L'irudina può essere associata con i trombolitici. L'infusione venosa con entrambi i farmaci venne proseguita per 52 ore, ottenendo la scomparsa del trombo, nessun segno di ulteriore embolia polmonare, e la progressiva normalizzazione della conta piastrinica.

Altri farmaci antitrombinici diretti, come l'argatroban (Novostan), sono stati impiegati con successo in pazienti con HIT che necessitavano circolazione extracorporea (Matsuo 1997) e in pazienti sottoposti ad applicazione di stent carotideo (Lewis 1998). Tra i nuovi farmaci anticoagulanti, anche il pentasaccaride potrebbe essere efficace in questa patologia, dal momento che è stata documentata la sua assenza di reattività crociata in vitro (Amiral 1997). Le immunoglobuline e.v. ad alte dosi (500 mg/kg) sono indicate per accelerare la normalizzazione della conta piastrinica (Frame 1989) specie se



si espone il paziente a rischio emorragico (p.e. con somministrazione di trombolitici o se si prevede un intervento chirurgico). Vi sono anche reports segnalanti favorevoli risultati ottenuti con la plasmaferesi (Poullin 1998).

### **Raccomandazioni**

- ? È necessario monitorare la conta piastrinica durante un ciclo di terapia (o di profilassi con eparina).
- ? È auspicabile che i laboratori ospedalieri dispongano di un test, dotato di sufficiente sensibilità, atto ad evidenziare anticorpi dipendenti da eparina..
- ? È necessario sospendere immediatamente il trattamento eparinico se viene posta diagnosi (o fondato sospetto) di piastrinopenia da eparina.
- ? In caso di piastrinopenia da eparina con trombosi arteriosa accertata o sospetta, l'esecuzione di una arteriografia deve essere preceduta e accompagnata da un trattamento antitrombotico alternativo all'eparina (danaparoid, irudina, ecc) somministrato a dosi tali da poter controllare il grande rischio di trombosi indotto dalle lesioni endoteliali da catetere nel contesto di una ipercoagulabilità da HIT.
- ? In caso di piastrinopenia da eparina in pazienti in cui deve essere proseguita una terapia antitrombotica, considerare le seguenti opzioni terapeutiche: danaparoid (Orgaran), irudina, argatroban, trombolitici, immunoglobuline e.v. ad alte dosi; plasmaferesi; gli anticoagulanti orali possono essere iniziati una volta risolta la HIT
- ? È opportuno usare preferibilmente EBPM quando si preveda una somministrazione profilattica o terapeutica di durata superiore ad una settimana, in quanto vari studi hanno dimostrato una frequenza molto inferiore di piastrinopenia da eparina utilizzando le eparine frazionate.

## Tavola 9

### Pazienti a superiore rischio emorragico durante la terapia eparinica della TVP

- ? soggetti di età > 60 anni (soprattutto di sesso femminile)
- ? pazienti affetti da severe patologie intercorrenti di altra natura
- ? pazienti reduci da recenti interventi chirurgici o traumi;
- ? alcoolisti
- ? pazienti con storia di ulcera peptica e/o di emorragia gastro-digestiva o genitourinaria
- ? pazienti con affezioni predisponenti ad emorragie
- ? pazienti con conta piastrinica basale < 150x10<sup>9</sup>/L

Tavola 10

Nomogrammi per un impiego corretto dell'eparina per via endovenosa continua nel trattamento della TVP

Schema A (Cruickshank 1991)

Bolo di 5.000 U, seguito da 1280 U/h in infusione continua. Prima determinazione dell'aPTT dopo 6 ore. Successivamente regolarsi come segue:

aPTT sec (6 h)	Bolo U	Sospens. (min)	Variation. (U/h)	Ripetere aPTT
<50	5000	0	+ 120	6 h
50-59	0	0	+ 120	6h
60-85	0	0	0	Matt. success.
89-95	0	0	- 80	6 h
96-120	0	30	- 80	6 h
>120	0	60	- 160	6h

Schema B (Hull 1992a)

Bolo di 5000 U di eparina, seguito da 1680 U/h in pazienti a basso rischio emorragico, e da 1240 U/h in pazienti a superiore rischio emorragico. Prima determinazione dell'aPTT dopo 6 ore. Successivamente regolarsi come segue:

aPTT sec	Variationi, U/h	Intervento successivo
< 45	+ 240	Ripetizione aPTT dopo 4-6 h
46-54	+ 120	Ripetizione aPTT dopo 4-6 h
55-85	0	Nessuno
86-110	- 120	Sospensione eparina per 1 h; Ripetizione aPTT 4-6 h dopo la ripresa dell'eparina
> 110	- 240	Sospensione eparina per 1 h; Ripetizione aPTT 4-6 h dopo la ripresa dell'eparina

Schema C (Raschke 1993)

Bolo di 80 U/kg, seguito da 18 U/kg/h in infusione continua. Successive variazioni del dosaggio, in conformità all'aPTT determinato ogni 6 ore, come segue:

aPTT (sec, ratio)	Bolo	Sospensione (min)	Variazione (U/kg/h)
<35 (<1.2)	80 U/kg	0	+4
35-45 (1.2-1.5)	40 U/kg		+2
46-70 (1.5-2.3)	0	0	0
71-90 (2.3-3)	0	0	-2
> 90 (>3.0)	0	60	-3

Tavola 11

Algoritmo per l'aggiustamento dei dosaggi di eparina calcica sottocutanea

Somministrare un bolo endovenoso di eparina seguito da una iniezione sottocutanea in dosi aggiustate sulla base del peso corporeo.\* Eseguire il primo aPTT dopo 6 ore, e poi procedere come segue (Prandoni 1998):

aPTT	Aggiustamento della dose e intervento successivo	
	Regime di eparina	Successivo aPTT
? 120 secondi		
< 50	Un gradino§ su	Dopo 6 ore
50-90	Stesso gradino	Dopo 6 ore
91-120	Un gradino giù	Dopo 6 ore
> 120 secondi		
Sospendere l'eparina, eseguire un aPTT dopo 6 ore, e poi procedere come segue:		
< 50	Stesso gradino	Dopo 6 ore
50-90	Un gradino giù	Dopo 6 ore
91-120	Due gradini giù	Dopo 6 ore
> 120	Sospendere l'eparina	Dopo 3 ore \$

\* < 50 Kg: 4000 U IV+ 12 500 U s.c.; 50-70 Kg: 5000 + 15 000; > 70 Kg: 6000 + 17 500, rispettivamente

§ Gradini (U): 10 000 - 12 500 - 15 000 - 17 500 - 21 250 - 25 000 - 30 000

\$ ripetere l'aPTT fino all'ottenimento di un valore < 120 secondi, poi aggiustare l'eparina in base al programma previsto per un aPTT > 120 secondi

## Tavola 12

### Controindicazioni alla terapia eparinica

#### 1. Assolute

- grave episodio emorragico in atto (sia esso post-operatorio, traumatico o spontaneo)
- recente intervento neurochirurgico o recente emorragia a carico del sistema nervoso centrale
- gravi diatesi emorragiche congenite o acquisite

#### 2. Relative

- ipertensione arteriosa di grado elevato resistente alla terapia ipotensiva
- trauma cranico recente
- endocardite batterica
- recenti episodi di sanguinamento gastro-intestinale
- grave insufficienza epatica o renale
- retinopatia proliferativa diabetica
- piastrinopenia (conta piastrinica  $< 100.000/\text{mmc}$ )

### **Eparine a basso peso molecolare (EBPM)**

La terapia della TVP con EBPM per via sottocutanea si è dimostrata sicura ed efficace, almeno quanto il trattamento con ENF. Le EBPM hanno un'attività anticoagulante più prevedibile della ENF in virtù del fatto che interagiscono meno con le proteine plasmatiche diverse dall'AT III e con le piastrine (ciò che si associa con una minore incidenza di effetti non desiderati), e hanno una azione strettamente dose-dipendente; ciò rende possibile una terapia a dosi fisse in base al peso corporeo del paziente, senza necessità del monitoraggio di laboratorio della loro attività. Queste caratteristiche le rendono preferibili, in particolar modo in alcune categorie di pazienti, e hanno di fatto consentito l'adozione di nuove strategie terapeutiche, come il trattamento domiciliare della TVP (cfr. infra).

Numerosi trials hanno valutato varie EBPM, in confronto con il trattamento convenzionale con ENF (nadroparina, alla dose di circa 90 U/Kg/12 ore o 180 UI/kg ogni 24 ore; enoxaparina, 100 UI/kg/12 ore o 150 UI/kg ogni 24 ore; tinzaparina, 175 U/Kg/24 ore; dalteparina, 200 U/Kg/24 ore; reviparina, circa 100 U/Kg/12 ore; ardeparina, 130 UI/kg/12 ore), con risultati univoci. In sintesi, sulla base di metanalisi (Leizorovicz 1994, Lensing 1995, Siragusa 1996, Dolovich 1997), è stata evidenziata una riduzione dell'estensione del processo trombotico (6% vs 12%), delle recidive (2.7% vs 7%), degli eventi emorragici maggiori (0.9% vs 3.2%), della mortalità a lungo termine (4.3% vs 8.1%). Due studi (Levine 1996a, Koopman 1996) hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza delle EBPM nel trattamento domiciliare della TVP (cfr. infra). Studi recenti hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza delle EBPM nel trattamento dell'embolia polmonare non massiva (The Columbus Investigators 1997). Sono ancora scarsi gli studi di comparazione fra le varie EBPM, ma i dati attualmente disponibili (Boneu 1993) sembrano dimostrare una sostanziale equivalenza nell'efficacia.

La azione delle EBPM va misurata sulla attività anti-Xa. Peraltro, resta controverso se questo parametro rispecchi il rischio emorragico. Anche se il monitoraggio di laboratorio non è considerato strettamente necessario (punto di forza di questa forma di terapia), esso va raccomandato in presenza di insufficienza renale (Cadroy 1991) e in soggetti con peso corporeo eccessivamente basso o eccessivamente elevato. Sono raccomandabili anche controlli della conta piastrinica, perché il rischio di trombocitopenia, seppure ridotto, non è completamente eliminato nelle EBPM; inoltre, esse dovrebbero essere usate con cautela nei pazienti con trombocitopenia eparino-indotta, persistendo la possibilità di reattività crociata (Horellou 1984, Vitoux 1986); alcuni autori sostengono che dovrebbero essere del tutto evitate (Warkentin 1995). In questi casi bisognerà considerare la possibilità di usare i nuovi inibitori diretti della trombina (cfr. sopra).

La neutralizzazione dell'attività anticoagulante delle EBPM con solfato di protamina non è completa (Van Ryn-McKenna 1990, Holst 1994). In alcuni pazienti a rischio emorragico questo problema dovrebbe essere preso in considerazione nella scelta del tipo di eparina. Il solfato di protamina va comunque somministrato, ai dosaggi opportuni.

Le EBPM possono trovare una indicazione anche nel trattamento della TVP nella fase post-acuta, in alternativa alla TAO, nei pazienti in cui i farmaci anti-vitamina K siano controindicati (i.e., gravidanza). Alcuni studi (peraltro di limitata numerosità) (Monreal 1994, Das 1996, Pini 1994) hanno evidenziato una sostanziale equivalenza tra EBPM (enoxaparina e nadroparina, in particolare) e TAO quanto a recidive tromboemboliche ed eventi emorragici nel breve periodo. Questo tipo di trattamento può risultare utile anche in pazienti con TVP secondaria a condizioni di rischio transitori (i.e., traumi), in mono-somministrazione giornaliera, per cicli terapeutici brevi (i.e., settimane), tenendo conto che alcuni studi hanno documentato che una terapia inferiore alle 6 settimane è sufficiente in questo tipo di pazienti (The Research Committee of the British Thoracic Society 1992, Schulman 1995, Levine 1995).

### **Trattamento domiciliare**

L'introduzione delle EBPM ha reso possibile la terapia domiciliare della TVP. Per terapia domiciliare si intende, in realtà, la non ospedalizzazione dei pazienti; ma questa può essere sostituita o da una gestione ambulatoriale, o da un vero e proprio trattamento domiciliare, in parte o completamente autogestito. Il punto chiave consiste nella somministrazione (possibilmente, autosomministrazione) ogni 12 h di una dose di EBPM s.c. aggiustata sul peso corporeo, embricata con l'anticoagulante orale a partire dal giorno stesso o dal giorno successivo, fino al raggiungimento dell'effetto terapeutico dell'anticoagulante orale (INR tra 2 e 3), normalmente dopo circa 5-6 giorni. Questo regime non richiede il monitoraggio dell'aPTT.

L'interesse per questa modalità di trattamento consiste nella abolizione o contenimento dei costi sanitari legati alla ospedalizzazione (van der Belt 1998). Va tenuto conto che il trattamento in regime ospedaliero, anche se volto alla dimissione precoce, attraverso una embricazione anticipata dell'anticoagulante orale, comporta comunque una degenza media compresa fra 5 e 10 giorni.

Due recenti studi (Levine 1996a, Koopman 1996) hanno posto a confronto il trattamento domiciliare con EBPM a dose fissa seguita da warfarin, e il trattamento ospedaliero con eparina standard a dose aggiustata sul aPTT seguita da warfarin, durante un follow-up di 12 e 24 settimane rispettivamente; essi hanno concordemente dimostrato che il trattamento domiciliare è efficace e sicuro, in quanto non comporta un eccesso di eventi avversi (complicanze emorragiche, recidive trombotiche, embolia polmonare clinicamente manifesta, decesso). In materia di sicurezza, uno studio su 631 pazienti consecutivi (Partsh 1997) ha evidenziato come il fatto di trattare a domicilio e di non costringere a letto i pazienti, lasciati liberi di camminare (peraltro con bendaggi compressivi), non ha comportato un maggior rischio embolico. Accanto a questi dati, si vanno accumulando in sempre maggior numero esperienze cliniche oggetto di innumerevoli comunicazioni aneddotiche, che testimoniano come questo tipo di trattamento incontri un generale favore e sia considerato una risposta adeguata per molti pazienti (Dedden 1997, Grau 1998, Harrison 1998, Ting 1998).

A fronte di queste evidenze, vanno sottolineate alcune considerazioni.

Negli studi citati di Levine (1996a) e Koopman (1996) sono stati adottati dei criteri che hanno portato ad escludere 1491 soggetti su 2230 e 216 su 692, rispettivamente. Tali criteri comprendevano: storia di pregressa TVP o EP, EP sintomatica concomitante, problemi emorragici, ulcera peptica attiva, deficit della coagulazione, compresenza di altre malattie, gravidanza, considerazioni logistiche, potenziale non-compliance, desiderio di essere ospedalizzati, repulsione per l'autoiniezione. Dunque, più del 50% dei pazienti considerati è stato ritenuto non idoneo al trattamento domiciliare. Anche se più recentemente alcuni autori hanno dimostrato la possibilità di estendere la terapia domiciliare a più dell'80% dei pazienti ambulatoriali (Wells 1998), è ragionevole pensare che nella pratica clinica corrente non sia possibile proporre la terapia domiciliare a più di metà dei pazienti. In questi stessi studi la causa preponderante di esclusione è stata la compresenza di altre malattie. In questo senso, vanno tenute in particolare considerazione le affezioni che espongono ad un eccesso di rischio emorragico, come le epatopatie, le piastrinopenie, le coagulopatie in genere, e la tendenza alla caduta a terra negli anziani. Ma la presenza o la assenza di condizioni di questo tipo può non risultare ovvia in pazienti ambulatoriali, per i quali dunque può essere imprudente decidere circa un trattamento domiciliare, senza prima avere espletato una serie di accertamenti mirati.

L'EP rimane l'evenienza maggiormente temuta nei pazienti con TVP. Anche se la evenienza di una embolia polmonare clinicamente manifesta è minacciosa per la vita in pazienti trattati con eparina è molto rara (per esempio, 9 su 900 casi, negli studi citati), si stima che più del 40% dei pazienti con TVP prossimale presenti deficit perfusori polmonari scintigrafici ad alta probabilità di embolia polmonare (Dorfman 1987, Huisman 1989, Cuppini 1991, Monreal 1992, Lusiani 1996). Per quanto, come già citato (Partsh 1997), non sembra che il trattamento domiciliare e la deambulazione precoce

aggiungano rischio embolico, non è definitivamente chiarito se i pazienti con embolia polmonare asintomatica rappresentino una categoria a più alto rischio di recidive e richiedano una più intensa sorveglianza clinica nelle fasi iniziali della TVP.

Il trattamento domiciliare della TVP non emancipa un paziente dalla necessità di controlli clinico-laboratoristici giornalieri, almeno all'inizio della terapia. Questo significa che il contenimento dei costi deriva in parte dal fatto di spostare oneri dal sistema sanitario pubblico ai singoli pazienti e alle loro famiglie, ciò che non sempre può risultare opportuno o accettabile. La terapia domiciliare della TVP non è una modalità sbrigativa di trattamento, ed anzi richiede uno sforzo organizzativo aggiuntivo rispetto agli abituali standard assistenziali. Il paziente va istruito circa le modalità e il significato della terapia che è chiamato in parte ad autogestirsi (senza essere sovraccaricato di ansietà), deve trovare un accesso privilegiato in caso necessiti di consigli medici, e deve essere in contatto del personale medico o paramedico dedicato, quotidianamente nei primi giorni di trattamento, o in ambulatorio o a domicilio. La terapia domiciliare della TVP non obbedisce alla legge del tutto o nulla: deve esistere una ovvia flessibilità nell'attuare strategie diverse da paziente a paziente, comunque mirate al contenimento dei tempi di degenza e quindi dei costi, che vanno dal ricovero ordinario con dimissione precoce, al trattamento ambulatoriale, al trattamento domiciliare propriamente detto.

### **Raccomandazioni**

- ? Il trattamento domiciliare della TVP non deve essere attuato indiscriminatamente in tutti i pazienti.
- ? In ogni paziente vanno valutati i rischi legati alle condizioni potenzialmente emorragiche e alla compresenza di altre malattie.
- ? Vanno esclusi i pazienti con pregressa TVP o EP, disturbi emorragici in atto, ulcera peptica attiva, deficit della coagulazione noti sospetta EP.
- ? Vanno altresì ospedalizzati tutti i pazienti per i quali il costante monitoraggio clinico nelle fasi di istituzione della terapia anticoagulante appare imprescindibile (i.e. chirurgia recente, traumi recenti, ipertensione arteriosa non controllata, insufficienza renale con creatininemia > 2 mg/dl, insufficienza epatica).
- ? I pazienti trattati a domicilio devono fornire garanzie di idoneità in termini di affidabilità per l'autoiniezione di eparina sottocute; condizioni logistiche (distanza dal centro, facilità di accesso, etc.) supporto familiare.
- ? Il trattamento domiciliare non deve costituire un onere improprio per il paziente e la sua famiglia in termini di spesa farmaceutica, necessità di spostamenti, etc.

### **Terapia della TVP insorta in gravidanza**

Nella paziente gravida si procede con un'infusione endovenosa continua di eparina a dosi terapeutiche per 5-10 giorni e poi con eparina sottocute a dosaggio pieno per tutta la durata della gravidanza. L'eparina sottocute va somministrata ogni 12 ore in modo da mantenere l'aPTT nell'intervallo terapeutico (ratio 1.5-2.5) a 6 ore di distanza dalla somministrazione. Dopo la fase acuta, quindi dopo la dimissione dall'ospedale, è consigliabile un monitoraggio settimanale dell'eparina per via sottocutanea. Il sito dell'iniezione deve essere variato di volta in volta (parte inferiore dell'addome o superficie interna o esterna della coscia), comprimendo per 5 minuti sul sito di iniezione per evitare ecchimosi locali.

Una valida alternativa all'eparina non frazionata è costituita dalle EBPM. In sintesi, le dosi attualmente raccomandate sono, a seconda della molecola di EBPM impiegata, di 80-100 UI/kg ogni 12 ore per via s.c.. Alcune segnalazioni indicano la possibilità che la dose totale venga iniettata in una sola



somministrazione/die. Una recente rassegna (Sanson 1999) ha evidenziato la sicurezza dell'impiego delle EBPM in gravidanza.

La terapia, con eparina o EBPM, andrà comunque proseguita per tutta la gravidanza ed il puerperio (vedi più avanti), indipendentemente dal mese di insorgenza dell'episodio.

### **Travaglio e parto**

E' stato descritto un "accumulo" di eparina al travaglio (Anderson 1991). Viene generalmente ritenuto sicuro lasciare la paziente senza protezione antitrombotica per 6-12 ore nell'immediato periodo pre e post partum. Pertanto si suggerisce di sospendere la somministrazione di eparina all'inizio di regolari contrazioni uterine: la paziente dovrà ricevere adeguate e tempestive istruzioni in tal senso. Con tali precauzioni, il rischio materno di emorragia durante parto vaginale è minimo ed anche la perdita di sangue durante il parto con taglio cesareo non è significativamente elevata (Anderson 1991). Alcuni Autori raccomandano comunque una dose profilattica di eparina anche durante il travaglio (Dahlman 1989). E' ragionevole ritenere, anche in assenza di precisi dati dalla letteratura scientifica, che quanto visto per l'eparina non frazionata valga anche per le EBPM.

Non esistono indicazioni certe sulla anestesia spinale: alcuni Autori ritengono che questa non sia controindicata se l'aPTT è normale e purché l'ultima dose di eparina sia stata somministrata almeno 6 ore prima della procedura (Toglia 1996).

Dopo circa 2 ore dal parto, se non vi è evidenza di eccessivo sanguinamento, si riprende la somministrazione di eparina con un bolo di 2,000 UI, seguito da una dose di circa 1,200 UI/ora per infusione endovenosa continua. Il dosaggio viene regolato mantenendo l'aPTT nell'intervallo terapeutico. L'eparina viene proseguita per almeno 4 giorni. Contemporaneamente si può iniziare la somministrazione di warfarin, sospendendo l'eparina dopo il raggiungimento dell'intervallo terapeutico desiderato (INR compreso tra 2.0 e 3.0).

### **Puerperio e follow-up**

Un possibile rischio del trattamento eparinico a lungo termine è costituito dall'osteoporosi (Dahlman 1993). Tale rischio sembra minore, ma non assente, con le EBPM. L'uso degli anticoagulanti orali (warfarin ed acenocumarolo) è sicuro nel periodo successivo alla gravidanza ed è completamente compatibile con l'allattamento al seno (Ginsberg 1995). Pertanto si suggerisce di iniziare la somministrazione di anticoagulanti orali (embricata alla terapia eparinica fino al raggiungimento dell'intervallo terapeutico programmato) appena possibile dopo il parto.

Non sono disponibili studi "ad hoc" sulla durata ottimale della terapia anticoagulante dopo il parto. Tuttavia, poiché il puerperio costituisce un periodo ad elevato rischio tromboembolico, la terapia dovrebbe proseguire per un periodo minimo di un mese dopo il parto e di 3 mesi dall'episodio tromboembolico. In considerazione delle molte variabili possibili (stati trombofilici, complicanze gravidiche) la durata della terapia anticoagulante andrà stabilita su base individuale.

### **Terapia anticoagulante orale (TAO)**

La necessità di un trattamento anticoagulante prolungato nella maggior parte delle TVP, inteso quale prevenzione della estensione della trombosi e delle recidive tromboemboliche è inequivocabilmente dimostrata (Hull 1982, The Research Committee of the British Thoracic Society 1992, Kearon 1999). La terapia orale con farmaci anti-vitamina K è risultata efficace e pratica, ma richiede continui aggiustamenti di dosaggio (soprattutto all'inizio) per poter garantire da un lato l'efficacia, dall'altro la sicurezza. Il warfarin (dicumarolico) costituisce il prototipo di questi farmaci, e ad essa si farà riferimento, se non diversamente specificato.

Come già descritto nel capitolo dedicato all'ENF, gli orientamenti attuali prevedono la somministrazione contemporanea di eparina e warfarin, all'inizio del trattamento della TVP, con controlli dell'aPTT e dell'INR (Gallus 1986, Verstraete 1990, Hull 1990b). Questa doppia terapia consente di raggiungere molto rapidamente livelli adeguati di anticoagulazione (cosa possibile con l'eparina) e di impedire l'emergenza di un effetto protrombotico paradossale del warfarin, che inizialmente, riducendo l'attività anche della proteina C (anticoagulante fisiologico, vitamina K-dipendente, a breve emivita), tende a sbilanciare l'equilibrio emostatico in senso non desiderato. L'eparina viene somministrata fino al raggiungimento pieno e la stabilizzazione, per almeno 2 giorni, dell'effetto del warfarin, e generalmente sono richiesti 5 giorni di terapia combinata.

### **Monitoraggio**

Attualmente il monitoraggio della TAO avviene attraverso la determinazione del tempo di protrombina (PT), espresso in termini di "international normalized ratio" (INR) (Loeliger 1985, Hirsh 1992b). La necessità di adottare un parametro standardizzato, quale l'INR, è data dalla diversa attività che può manifestare la tromboplastina usata per l'esecuzione dell'esame da lotto a lotto. Ogni preparazione di tromboplastina viene calibrata per riferimento ad uno standard internazionale depositato, e quindi caratterizzata da un indice detto ISI (International Sensitivity Index), usato nel computo dell'INR. La conversione del PT in INR si ottiene dividendo il valore di PT del paziente per quello del controllo normale (pool di normali) ed elevando il rapporto (PT-ratio) ad una potenza pari all'ISI del reagente usato; in questo modo si ottiene un valore (INR), che rappresenta il PT-ratio che si sarebbe ottenuto se fosse stato usato lo Standard Internazionale al posto del reagente attuale.

Appositi schemi sono stati elaborati (Tavola 13) per ottenere rapidamente un dosaggio appropriato in ogni singolo paziente (Fennerty 1984). È possibile iniziare la terapia con una dose di carico, generalmente di 10 mg e comunque non maggiore di 20 mg nell'adulto (Broekmans 1982, Hirsh 1994). La risposta al trattamento è estremamente variabile da un paziente all'altro, e dipende da numerosi fattori individuali e/o ambientali (i.e., regime dietetico), dalla presenza di malattie intercorrenti o concomitanti, dalle interazioni fra farmaci. In alcune situazioni (i.e., terapia con farmaci anticonvulsivanti o altri forti induttori enzimatici) risultano necessarie dosi particolarmente elevate; in questi casi, si rende necessaria una particolare cautela nelle modalità di sospensione dell'anticoagulante o del farmaco interferente.

### **Complicanze**

La complicanza più frequente durante la TAO è costituita dalle manifestazioni emorragiche. È opportuno fare riferimento ad un comune sistema di valutazione dell'entità degli eventi emorragici, secondo le raccomandazioni della Federazione dei Centri per la Sorveglianza degli Anticoagulati (FCSA). (Tavola 14). L'incidenza globale di complicanze emorragiche, nello studio italiano ISCOAT (Palareti 1996b), è risultata del 7.6 % anni/paziente di trattamento, di cui 0.25% fatali (emorragie cerebrali), 1.09% maggiori, 6.2 % minori. Studi osservazionali hanno evidenziato valori più elevati: emorragie fatali 0.8 %, maggiori 4.9 %, maggiori e minori 14% (Landefeld 1993). I fattori di rischio correlati alle complicanze emorragiche in corso di TAO sono elencati nella Tavola 16 (Landefeld 1989a, Levine 1998). Non sempre peraltro la comparsa di manifestazioni emorragiche corrisponde ad un iperdosaggio della terapia, talvolta è in relazione alla esistenza di lesioni organiche, che nel 30-50% dei casi sono a carico del tratto gastrointestinale e in circa il 30% da condizioni dell'apparato urinario (Wilcox 1988, Landefeld 1989a). La frequenza di emorragie diminuisce quando il monitoraggio del farmaco è gestito da personale e strutture dedicate specificamente a questo scopo (Cortelazzo 1993). Le complicanze non emorragiche sono poco frequenti e sono descritte nella Tavola 16.

La condotta da tenere in caso di sovradosaggio o di complicanze emorragiche è descritta nella Tavola 17 (raccomandazione F.C.S.A.). Nelle emorragie più gravi, è possibile ricorrere alla infusione

di plasma fresco (che implica una espansione della volemia, e il rischio di trasmissione di virus), o di concentrati di complesso protrombinico (che implicano il rischio di complicanze trombotiche).

### **Controindicazioni assolute e relative**

Controindicazioni assolute e relative sono descritte nella Tavola 18. Gli anticoagulanti orali passano la barriera placentare e sono teratogeni (Ginsberg 1989a), provocando una serie di malformazioni fetali note come embriopatia da warfarin; non possono essere pertanto somministrati durante il primo trimestre di gravidanza; la somministrazione nelle ultime 4-6 settimane di gravidanza aumenta decisamente il rischio di emorragie nel neonato. Nel periodo compreso dalla fine del primo trimestre alla 36° settimana di gravidanza, la somministrazione di anticoagulanti orali può essere presa in considerazione esclusivamente per alcune condizioni cliniche selezionate (TVP, EP, malattie mieloproliferative con pregresso tromboembolismo, difetti coagulativi congeniti con pregresso tromboembolismo, protesi valvolari meccaniche). È consentito l'uso della warfarin da parte della madre che allatta (Orme 1977, McKenna 1983). In caso di un'emorragia maggiore, la ripresa della terapia può essere ridiscussa dopo circa 1 mese dall'evento clinico. Non esistono ancora dati che dimostrino che dosaggi ridotti di warfarin, sufficienti a mantenere l'INR tra 1.5 e 2, siano in grado di minimizzare i rischi emorragici, a parità di efficacia.

Tavola 13

## Protocollo di inizio della terapia anticoagulante orale

Giorno	INR	Warfarin (mg)
1	<1,5	10
2	<1,8	10
	1,8-2,0	5
	2,1-3,0	2,5
	>3,0	0
3	<2	10
	2,0-2,5	5
	2,6-3,5	2,5
	<3,5	0
4	<1,5	10
	1,5-2,0	7,5
	2,1-3,0	5
	3,1-3,5	2,5

Tavola 14

Classificazione degli eventi emorragici

EMORRAGIE FATALI	Morte dovuta ad emorragia durante terapia anticoagulante
EMORRAGIE MAGGIORI	eventi emorragici nelle seguenti sedi (indipendentemente dalla loro entità): intracranici (conferma TC/RM) oculari (con riduzione visus) articolari retroperitoneali eventi emorragici per i quali è stato necessario un intervento chirurgico o comunque manovre invasive eventi emorragici che hanno provocato una riduzione di emoglobina $\geq 2$ g/dl, o per i quali è stato necessario trasfondere 2 o più unità di sangue
EMORRAGIE MINORI	tutti i fenomeni emorragici che non rientrano nelle categorie sopra citate
PICCOLE EMORRAGIE (NON RILEVANTI)	piccole ecchimosi (< 5 cm), epistassi saltuarie (senza necessità di tamponamento), sanguinamento emorroidario occasionale

Tavola 15

Fattori di rischio di complicanza emorragica durante TAO

ETA' > 65 ANNI  
PREGRESSO STROKE  
PREGRESSO SANGUINAMENTO  
GASTROINTESTINALE  
INSUFFICIENZA RENALE  
ANEMIA

Tavola 16

Complicanze non emorragiche della TAO

Necrosi cutanea (in genere se presente deficit proteina C o proteina S, o sindrome da anticorpi antifosfolipidi)  
Reazioni da ipersensibilità  
Eritemi cutanei  
Alopecia  
Sindrome delle dita purpuriche (microcristalli di colesterina)

Tavola 17

Condotta da tenere nel sovradosaggio dell'anticoagulante orale e in caso di emorragia.

INR > 4,5 ; SENZA EMORRAGIE	Ridurre o sospendere la TAO per 1-3 gg, in rapporto al livello di anticoagulazione e alla dose assunta. Se INR > 6 somministrare vit. K1 0,5-2 mg per os.
INR > 4,5; CON EMORRAGIE MINORI	Sospendere la TAO per 1-3 gg quindi controllo; Somministrare vit. K1 0,5-2 mg per os (secondo alcuni e.v.); Controllo urgente emocromo.
EMORRAGIE MINORI CON INR NEL RANGE TERAPEUTICO	Prima di sospendere la TAO occorre ricercare una possibile patologia locale.
EMORRAGIE MAGGIORI CON QUALSIASI INR	Sospendere la TAO; normalizzare la coagulabilità del sangue somministrando vit.K1 5-10 mg e.v. lenta e/o plasma fresco congelato (ca. 150 ml/10 Kg) o, in alternativa, concentrati protrombinici (35-50 U FIX/Kg) + concentrato di FVII (20 U/Kg)

Tavola 18

Controindicazioni assolute e relative della TAO

ASSOLUTE	<p>GRAVIDANZA (primo trimestre; ultime 6 settimane)  EMORRAGIA MAGGIORE (entro 1 mese dall'insorgenza dell'evento)</p>
RELATIVE	<p>Età avanzata (&gt; 80 anni)  paziente non collaborante  alcolismo  ipertensione grave  endocardite batterica  pericardite  insufficienza cardiaca grave  aneurisma aorta addominale  insufficienza renale grave  biopsia renale recente  recente accidente cerebrale non embolico  recente chirurgia / trauma SNC o occhio  aneurismi cerebrali  arteriosclerosi avanzata  ulcera peptica attiva  varici esofagee  ernia iatale  diverticolosi colon  malattie infiammatorie intestinali  insufficienza epatica grave  malattie biliari  biopsia epatica recente  malnutrizione  diete per calo ponderale  tireotossicosi  mixedema  preesistenti difetti emostasi  piastrinopenia  piastrinopatia  menometrorragie  retinopatia  puntura lombare  iniezioni arteriose</p>



### ***Profilassi secondaria della TVP: durata ottimale della terapia anticoagulante***

La durata ottimale della TAO dopo un primo episodio di TVP é ancora oggetto di dibattito. Criterio fondamentale di scelta è la possibilità di recidiva, che varia da un paziente all'altro, a seconda della persistenza o meno delle condizioni di rischio iniziali. Tuttavia sta ricevendo credito il concetto di considerare la TVP idiopatica non come malattia episodica, bensì come espressione di una condizione cronica ad andamento accessionale; questa visione implica la necessità di un trattamento cronico a tempo indeterminato, che, tuttavia, comporta un rischio emorragico. Dunque, nella scelta circa la durata della TAO ci si trova di fronte ad una decisione di grande impatto clinico, che richiede di essere supportata da evidenze solide, di cui ancora non disponiamo (Prins 1999).

Nello studio della British Thoracic Society (The Research Committee of the British Thoracic Society 1992), pazienti con TVP o con EP sono stati randomizzati a ricevere TAO per 4 o 12 settimane. L'incidenza di recidiva é stata considerevolmente più elevata nel gruppo di pazienti sottoposti al trattamento anticoagulante più breve (7.8% vs 4%), ma è risultata appannaggio soprattutto dei pazienti con TVP idiopatica o riconducibile ad un fattore di rischio persistente (12.8%), piuttosto che di quelli con TVP secondaria ad un evento scatenante rimovibile (2.6%), e ciò indipendentemente dalla durata della terapia anticoagulante orale. Questo studio, ancorchè non ineccepibile dal punto di vista metodologico (mancanza di doppia ciecità e di diagnosi con metodiche oggettive in tutti i pazienti) ha avuto il merito di aver dimostrato per la prima volta l'importanza di una categorizzazione dei pazienti con TVP, in base al rischio.

Basandosi sull'ipotesi che una pletismografia ad impedenza normale dopo 4 settimane di TAO per un primo episodio di TVP identificasse un gruppo di pazienti a basso rischio di recidiva, Levine et al. (1995) hanno randomizzato 214 pazienti a una terapia per ulteriori 8 settimane o 4 settimane, ottenendo risultati sovrapponibili ai precedenti: hanno confermato che pazienti con fattore di rischio reversibile sono gravati da un minor rischio di recidiva rispetto a quelli con fattore di rischio permanente.

Risultati analoghi si evincono dallo studio DURAC I (Schulman 1995), che ha confermato l'efficacia di una TAO protratta per 6 mesi, rispetto a 6 settimane, nel prevenire le recidive dopo un primo episodio di TVP o EP. In questo studio è stato posto l'accento sull'andamento temporale delle recidive tromboemboliche, che sono risultate più numerose immediatamente dopo la sospensione della terapia (fatto più evidente nel gruppo randomizzato a 6 settimane), con un più lento e lineare incremento annuo pari al 5-6% in entrambi i gruppi, senza differenze tra i due gruppi dal 6° al 24° mese.

Prandoni et al (1997a) hanno esaminato l'evoluzione nel lungo periodo in pazienti trattati con TAO per 3 mesi, e hanno evidenziato recidive tromboemboliche nel 17.5% dopo 2 anni, nel 24.6 % dopo 5 anni e nel 30.3% dopo 8 anni.

Nello studio DURAC II (Schulman 1997), che ha esaminato pazienti con un secondo episodio di TVP sottoposti a 6 mesi di TAO o a un trattamento a tempo indeterminato, l'incidenza di recidive a 4 anni di follow-up è stata del 20% nel gruppo trattato per 6 mesi, e del 2.6% nel gruppo trattato cronicamente; in quest'ultimo gruppo si è avuto, peraltro, un più elevato numero di eventi emorragici maggiori.

Nello studio canadese LAFIT (Kearon 1999), terminato recentemente, 162 pazienti al primo episodio di TVP idiopatica o EP, sono stati randomizzati a 3 o 24 mesi di TAO. Durante un periodo di follow-up di circa 10 mesi, si sono verificate 17 recidive nel gruppo a trattamento breve e 1 nel gruppo a trattamento lungo. Per motivi etici, lo studio é stato interrotto prima del termine previsto. La presenza di uno stato trombofilico é stata evidenziata nel 44% dei pazienti con recidiva, e nel 33% di quelli senza.

Lo studio WODIT I (uno studio italiano multicentrico, randomizzato, recentemente completato, Agnelli 1999) è stato intrapreso con lo scopo di confrontare il beneficio clinico di 3 mesi di TAO dopo un primo episodio di TVP idiopatica, per confronto con 12 mesi (il protocollo non prevedeva uno screening sistematico per la trombofilia, né per neoplasie occulte). Su 267 pazienti arruolati, dopo 2 anni dall'inizio della TAO si sono verificate 21 recidive nel gruppo randomizzato a 3 mesi, e 16 nel gruppo a 12 mesi. La presenza di uno stato trombofilico è stata riscontrata nel 55% delle recidive. Tale studio ha dimostrato che 12 mesi di TAO sono più efficaci di 3 nel prevenire le recidive nel primo anno dopo la TVP iniziale; tuttavia, tale vantaggio è svanito durante il secondo anno di follow-up, in quanto, indipendentemente dalla durata della TAO, è stata osservata una pari incidenza nei due gruppi.

Nella pratica corrente, attualmente i pazienti al primo episodio di TVP vengono trattati con terapia anticoagulante orale per 3-6 mesi. Una eventuale protrazione è basata su scelte pragmatiche. Al fine di fondare scelte razionali, è significativo distinguere 3 gruppi principali di pazienti:

1) pazienti con TVP associata ad un fattore di rischio reversibile (intervento chirurgico, immobilizzazione prolungata, trauma con distruzione di tessuti, scompenso cardiaco congestivo, terapia estroprogestinica), o potenzialmente tale (obesità grave, sindrome APA/LAC acquisita);

2) pazienti con TVP associata ad un fattore di rischio persistente, geneticamente determinato (deficit di ATIII, di PC, di PS, resistenza alla PCa, fattore V Leiden, variante della protrombina G20210A, iperomocisteinemia - condizioni unificate nella dizione di trombofilia ereditaria) o acquisito (sindrome APA/LAC primaria, malattia neoplastica);

3) pazienti con TVP idiopatica, ovvero non associata a fattori di rischio noti.

Sulla base delle evidenze disponibili, a scopo orientativo, è possibile giungere alle seguenti conclusioni.

I pazienti con TVP associata ad un fattore di rischio reversibile possono giovare di una TAO breve (3-6 mesi), dato il minor rischio di recidiva cui sono sottoposti; anche se non vi è consenso unanime, può essere contemplato anche un trattamento di 4-6 settimane, considerato efficace e sicuro da taluni sulla base di alcune evidenze; il trattamento va protratto oltre i termini sopra indicati, di fronte al persistere del rischio;

I pazienti con TVP associata ad un fattore di rischio persistente (trombofilia ereditaria, malattia neoplastica) o idiopatica (compresa la sindrome APA/LAC primaria) possono giovare di TAO più prolungata (1 anno) o anche protratta a tempo indeterminato; tuttavia una tale decisione deve essere improntata dalla prudenza, considerando che non tutte le condizioni trombofiliche hanno la stessa penetranza clinica e che il rischio di emorragie maggiori è pari al 3% per anno e di emorragie cerebrali pari allo 0.5% per anno. Prima di raccomandare tali decisioni, sono necessari ulteriori studi randomizzati.

### **Terapia trombolitica**

Gli agenti trombolitici presentano numerosi potenziali vantaggi nei confronti della terapia anticoagulante nel trattamento della TVP; in particolare per la prevenzione della sindrome post-flebotrombotica. Questi vantaggi comprendono la capacità di lisare il trombo e ripristinare un normale flusso venoso, riducendo il danno valvolare e prevenendo l'ipertensione venosa. Il loro uso introduce tuttavia un sostanziale rischio emorragico e non esistono prove convincenti che essi prevenivano le complicanze a lungo termine (sindrome post-trombotica). Dunque, il ruolo di questa categoria di farmaci è ristretto alle condizioni più gravi (TVP massiva con gangrena venosa incipiente).

Attualmente 4 agenti trombolitici sono disponibili per il trattamento del tromboembolismo venoso: la streptochinasi (SK), l'urochinasi (UK), l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA) e il complesso attivatore acilato plasminogeno-streptochinasi (APSAC).

## **Streptochinasi**

Agisce legandosi al plasminogeno in rapporto equimolecolare. Essendo proteina eterologa, ha caratteristiche antigeniche e può causare reazioni allergiche immediate (per la pre-esistenza di anticorpi da precedenti infezioni streptococciche) o previa sensibilizzazione (non deve essere ripetuto entro 6 mesi da una prima somministrazione); per questo motivo alcuni prescrivono una premedicazione con metilprednisolone 40 mg ev. È stata usata alla dose di 250.000 U in 20 minuti, seguita da 100.000 U/ora per 24-48 ore; una lunga durata (2-3 giorni) è in genere richiesta per il trattamento delle TVP massive, ciò che aumenta il rischio emorragico. Durante la prima mezz'ora di somministrazione il paziente deve essere sorvegliato per il rischio di reazioni anafilattiche.

## **Urochinasi**

È il principale attivatore della fibrinolisi tissutale; ha un elevato costo di produzione. È stata utilizzata alla dose di 4.400 U/Kg in 20 minuti seguita da 4.400 U/Kg/ora, o a dosi dimezzate in associazione con l'eparina, o a dosi ancora più basse nel trattamento loco-regionale.

## **rt-PA**

Il t-PA è il principale attivatore fisiologico della fibrinolisi nel sangue; si lega alla plasmina, ed ha quindi una azione litica elettiva sul trombo formato. Alle dosi terapeutiche l'rt-PA (prodotto con modalità ricombinante) comporta alterazioni dell'emostasi e complicanze emorragiche al pari degli altri trombolitici. In Italia l'impiego del rt-PA è autorizzato nel trattamento dell'infarto miocardico acuto e dell'embolia polmonare, non della TVP. In questa condizione, è stato impiegato alla dose di 0,05 mg/Kg/ora per 24 ore fino a un massimo di 150 mg.

Un trattamento fibrinolitico prolungato richiede il monitoraggio dei fattori della coagulazione, a scopo cautelativo. Anche se l'allungamento dell'aPTT e del tempo di trombina (TT) possono venir utilizzati per valutare l'effetto biologico del trattamento trombolitico, non vi è un adeguato metodo di monitoraggio della terapia. Il parametro che meglio ne riflette l'efficacia è il TT, ma non esiste una chiara correlazione con la clinica. Alla sospensione, il trattamento va continuato con eparina e.v. a dosi terapeutiche, se l'aPTT ratio non è già superiore a 2. Le controindicazioni all'impiego dei farmaci trombolitici sono riportate nella Tavola 19 (Gunnar 1990).

Gli studi sull'uso dei fibrinolitici nella TVP sono numerosi. In sintesi, molti hanno dimostrato una riduzione della massa trombotica, ma nessuno un chiaro beneficio clinico o una reale superiorità rispetto alla sola terapia eparinica. (Robertson 1968, Kakkar 1969b, Robertson 1970, Tsapogas 1973, Porter 1975, Common 1976, Eliot 1979, Goldhaber 1984). Uno studio è risultato favorevole alla sola eparina (O'Meara 1994). Gli studi più recenti hanno riguardato UK e rt-PA: Goldhaber e coll.(1994) hanno trattato 25 pazienti affetti da TVP con 3 infusioni di 10 min di 1.000.000 di UI di UK ogni 24 ore, intervallate da eparina, senza riuscire a evidenziare particolari vantaggi con questa modalità di terapia. Zimmerman e coll.(1991) hanno trattato con rt-PA (a dosaggi di 0,8-1,76 mg/kg nelle 24 ore) 19 pazienti con TVP degli arti inferiori e 3 con TVP della succlavia, ottenendo una ricanalizzazione parziale o completa in 18, e complicanze emorragiche in 4 dei 10 pazienti che avevano ricevuto le dosi più alte. Marder e coll.(1992) hanno valutato l'efficacia di infusioni di rt-PA di diversa durata in pazienti con TVP prossimale degli arti inferiori o ascellare; una lisi maggiore del 40% è stata osservata in nessuno dei 7 pazienti trattati per 6 ore, 1 dei 4 pazienti trattati per 24 ore e 4 dei 7 pazienti trattati per 35 ore; complicanze emorragiche (4 clinicamente rilevanti) si sono verificate in tutti i 3 gruppi di trattamento. Bounameaux e coll.(1992) hanno confrontato due diversi dosaggi di rt-PA: 0,25 mg/kg/24 ore per 3-7 giorni e 0,5 mg/kg/24 ore per 3-7 giorni in associazione all'eparina in pazienti con TVP prossimale in uno studio randomizzato in doppio cieco. Una ricanalizzazione completa non è stata osservata nei due gruppi di trattamento. Complicanze emorragiche maggiori si sono verificate in 2 pazienti trattati con basse dosi ed in 5 trattati con alte dosi. Goldhaber e coll.(1990) hanno confrontato l'rt-PA e l'eparina da soli o in associazione nel trattamento della TVP prossimale. Sessantaquattro pazienti sono stati randomizzati al trattamento con solo rt-PA alla dose di 0,5 mg/kg/ora fino a 24 ore,

17 con rt-PA in associazione con eparina e.v. (aPTT allungato di 1,5-2,5 volte), e 12 pazienti con sola eparina. La protrazione di rt-PA fino a 24 ore non ha prodotto trombolisi maggiore rispetto ad intervalli più brevi (ad esempio 4 ore), la combinazione con l'eparina non ha migliorato la percentuale di lisi (né ha aumentato l'incidenza di complicanze emorragiche).

In alcuni studi (Markel 1992, Hirsh 1990) è stato messo in evidenza come, pur adottando criteri di selezione non restrittivi, la terapia trombolitica fosse ritenuta indicata solamente in una minoranza di pazienti (7%, con TVP da meno di 7 giorni).

Una modalità possibile di terapia fibrinolitica è per via locoregionale con catetere. Alcuni Autori (Semba 1994 & 1996) hanno descritto l'efficacia di questa forma di terapia nel trattamento della TVP ileofemorale con UK alla dose media di 4.900.000 UI (1.400.000-16.000.000 UI) per 30 ore (range 15-74 ore), riportando una lisi completa nel 72-80% dei casi, senza complicazioni significative. Tuttavia in uno studio multicentrico (Schwieder 1995), nel quale fibrinolisi locoregionale e sistemica con rt-PA sono state poste a confronto (20 mg per 4 ore, per 4-7 giorni) è stata riportato un successo solo in un terzo dei pazienti, e complicanze emorragiche in un quarto. Recenti avanzamenti tecnologici hanno permesso di mettere a punto dei trombolisatori meccanici, posizionabili con tecnica percutanea. Le prime esperienze sembrano interessanti, ma, attualmente, non sono disponibili dati sufficienti per una valutazione della metodica.

### **Raccomandazioni**

- ? Non è raccomandabile un uso estensivo del trattamento fibrinolitico della TVP.
- ? Il trattamento fibrinolitico deve essere riservato a casi selezionati, che associno le seguenti caratteristiche: potenziale compromissione della vitalità dell'arto (gangrena venosa), giovane età, interessamento massivo iliaco-femorale o cavale, assenza di fattori di rischio emorragico.
- ? Questo trattamento va preso in considerazione anche di fronte alla presenza di una controindicazione assoluta all'eparina, come in caso di trombocitopenia da eparina di tipo II (con un livello di piastrine non inferiore a 40.000-50.000/mml), tenendo comunque conto del fatto che esistono altri farmaci (irudina, danaparoid), utilizzabili nella stessa condizione.

## Tavola 19

### Controindicazioni alla terapia trombolitica

#### ASSOLUTE

Sanguinamento attivo in ogni sede

Sospetta dissezione aortica

Trauma cranico recente

Neoplasia intracerebrale nota

Retinopatia diabetica emorragica

Gravidanza

Precedente reazione allergica ad agenti trombolitici (Streptochinasi)

Pressione arteriosa > 200/120 mmHg

Pregresso accidente cerebrovascolare emorragico

#### RELATIVE

Trauma recente o chirurgia da meno di 2 settimane

Iperensione cronica severa

Ulcera peptica attiva

Pregresso accidente cerebrovascolare non emorragico

Diatesi emorragica

Terapia anticoagulante

Insufficienza epatica

Precedente esposizione a Streptochinasi (trombolisi con SK)

## **Filtri cavali**

I filtri cavali sono dispositivi meccanici che, posizionati nella vena cava inferiore (VCI), preferibilmente al di sotto dello sbocco delle vene renali, impediscono la migrazione al letto vascolare polmonare degli emboli staccatisi da un trombo venoso situato a monte (Becker 1992).

I filtri utilizzati sono di due tipi: definitivi e temporanei. I primi, una volta posizionati, non possono essere rimossi (se non con intervento chirurgico); i secondi, che rimangono collegati all'esterno mediante un catetere introduttore, sono concepiti per rimanere all'interno della vena cava per un massimo di 7 giorni (filtri a più lunga permanenza sono stati ritirati dal commercio per diverse complicanze, Bovyn 1997). I filtri temporanei si prestano ad una profilassi di breve termine, per esempio in soggetti che non possono ricevere terapia anticoagulante (i.e., politraumatizzati). La via di introduzione dei filtri cavali è transgiugulare o transfemorale; per quelli temporanei è possibile anche un approccio transbrachiale. L'accesso transgiugulare è quello che presenta minori complicanze (Zeni 1997, Mertens 1998) e diventa la via obbligata qualora sia presente una trombosi che coinvolge entrambi gli assi venosi femoro-iliaci. La via femorale sinistra può risultare non percorribile, per l'angolo che viene a formarsi tra asse iliaco e vena cava inferiore.

Il posizionamento di un filtro cavale prevede una diagnosi accertata di TVP e l'esecuzione preventiva di una cavografia inferiore per valutare la sede dello sbocco delle vene renali, la pervietà della cava ed il suo calibro; quest'ultimo dato è indispensabile nella scelta del tipo di filtro per un corretto ancoraggio alle pareti cavali (Fuochi 1996).

Le complicanze del posizionamento dei filtri cavali (Athanasoulis 1993) sono generalmente poco frequenti e raramente gravi specie nei centri con ampia casistica ed elevata esperienza. Le principali sono: rottura con migrazione e fissurazione della cava, trombosi cavale (più frequentemente a monte della sede di impianto del filtro), ematomi nella sede di introduzione (questi ultimi più frequenti con filtri temporanei associati a terapia anticoagulante) (Becker 1992, Fuochi 1996, Bovyn 1997, Mertens 1998,). Le uniche vere controindicazioni sono rappresentate dalla trombosi cavale completa e dalla mancanza, infrequente, di qualsiasi accesso venoso.

## **Indicazioni**

Nonostante l'esperienza pluriennale, non sono ancora disponibili studi appropriati, che abbiano definito indicazioni e benefici clinici. Le indicazioni comunemente accettate al posizionamento di un filtro cavale definitivo sono:

- ? TVP prossimale recente, anche senza EP e controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante (emorragia G.I., recente emorragia cerebrale, malattie ad alto rischio di sanguinamento, neoplasie, particolarmente se già metastatiche (Cohen 1991, Becker 1992, Kaufman 1995, Mertens 1998, Fuochi 1996).
- ? Complicanze da terapia anticoagulante ben condotta (trombocitopenia da eparina) (Becker 1992, Kaufman 1995).
- ? EP ricorrenti e/o progressione della TVP nonostante adeguata terapia anticoagulante (Kaufman 1995, Zeni 1997);
- ? Scarsa risposta o difficile gestione della terapia anticoagulante (Becker 1992, Kaufman 1995).

Altre situazioni, quali malattia tromboembolica con ridotta riserva cardiopolmonare (Mertens 1998), embolia polmonare cronica non trattata, trombo flottante in vena cava (Becker 1992), per le quali mancano dati, richiedono una approfondita valutazione individuale da caso a caso (Kaufman 1995).

Possono trarre beneficio da un filtro a scopo profilattico pazienti con storia pregressa di malattia tromboembolica e programma di intervento chirurgico addomino-pelvico, donne gravide con TVP prossimale e rischio embolico al parto, pazienti con trauma agli arti inferiori e al bacino, o casi di immobilità prolungata con severa ipertensione polmonare scarsamente compensata (Bovyn 1997). In questi casi un filtro temporaneo può rappresentare una valida alternativa alla terapia anticoagulante, in caso di controindicazione o fallimento di questa. Quando possibile, il filtro temporaneo deve essere preferito nei pazienti in giovane età, in considerazione della possibile insorgenza di complicanze a lungo termine associate alla permanenza in sede dei filtri cavali definitivi.

Va tenuto presente che un recente studio multicentrico randomizzato (Decousus 1998) ha posto in evidenza il fatto che i filtri cavali non controllano efficacemente la malattia tromboembolica, in assenza di terapia anticoagulante associata. Infatti, in questo studio la superiorità iniziale del filtro (minori eventi embolici) è risultata controbalanciata nel lungo periodo (2 anni) da una maggior incidenza di recidive trombotiche agli arti inferiori, possibilmente riferibili alla trombizzazione del filtro stesso.

In conclusione, i filtri cavali sono dispositivi sicuri, validi e semplici da impiantare, ma non rappresentano una protezione aggiuntiva nei pazienti con malattia tromboembolica e che possono essere trattati efficacemente con terapia anticoagulante (Kaufman 1995). Sono pertanto da prendere in considerazione solo in presenza di inefficacia o impossibilità della terapia anticoagulante o in situazioni particolari quali quelle elencate.

### **Elastocompressione**

Elementi fisiopatologici che caratterizzano la TVP sono la distruzione parziale o completa delle valvole venose, l'ipertensione venosa attiva, la riduzione della capacità fibrinolitica tessutale e l'alterazione dell'omeostasi del microcircolo venulare. La contenzione elastica è in grado di intervenire positivamente su alcuni se non su tutti questi elementi, con la sua capacità di realizzare una spinta pressoria che si contrappone dall'esterno all'ipertensione e alla stasi venosa e che contribuisce a garantire la funzione di pompa dei gruppi muscolari al di sopra dei quali si realizza la contenzione. La spinta attiva determinata dalla pressione esterna si riflette a valle del sistema venoso, ovvero sul plesso venulare (cutaneo) e dunque sulla unità microcircolatoria venosa e sulla sua funzione, consentendo una riattivazione del microcircolo e una ripresa della fibrinolisi. È stato dimostrato infatti che la precoce applicazione della compressione elastica contribuisce a ridurre la comparsa della sindrome post-trombotica, attraverso lo sviluppo di vene collaterali, la riduzione della filtrazione capillare e la riattivazione della capacità fibrinolitica. La riduzione della filtrazione capillare contribuisce a ridurre l'edema e quindi la compressione capillare e la costrizione ischemica; ciò contribuisce a ridurre il rischio di ulcera flebotatica (Brakker 1988).

L'utilizzazione della contenzione elastica ha dunque dalla sua parte importanti presupposti fisiopatologici che giustificano la consolidata abitudine di angiologi e chirurghi vascolari al suo largo impiego. Non altrettanto ricca è invece la validazione clinica basata su trials clinici. L'utilità della contenzione elastica, con calza antitrombo o con bendaggio fisso adesivo nella fase iniziale e con calza elastica (40 mmHg) dalla dimissione, è stata confermata da studi osservazionali che dopo 5 anni di follow-up in pazienti con recente TVP hanno osservato una sindrome post-trombotica di entità moderata solo nel 12% della popolazione controllata e di entità maggiore (ulcera o recidiva di TVP) solo nel 6% dei pazienti (Villalta 1994). Recentemente, è stato dimostrato (Brandijes 1997) che l'applicazione precoce della contenzione elastica (entro 2-3 settimane dalla comparsa della malattia) riduce l'incidenza della sindrome post-trombotica sino al 50%.

Non è ancora stato dimostrato un effetto della contenzione elastica sull'incidenza di recidiva di TVP (del 14% nello studio di Brandjes et al. 1997), per cui non è noto se questa scelta terapeutica sia vantaggiosa.

### **Impiego della contenzione elastica nella TVP**

? Fase iniziale di ricovero

Alcuni preferiscono eseguire una compressione anelastica dell'arto con fascia di tipo forte, non adesiva, applicata dal piede alla coscia; altri una contenzione elasto-adesiva. Qualora non fosse possibile garantire l'applicazione idonea delle fasciature di cui sopra, può essere applicata in alternativa una calza antitrombo, ma solo durante la permanenza a letto, in quanto la calza antitrombo è insufficiente se il paziente si alza e va sostituita con calza elastica graduata.

? Fase di deambulazione

Si raccomanda l'impiego di calza elastica graduata a forte compressione (= 40 mmHg) nella fase precoce della TVP. La compressione deve essere esercitata fino al punto più alto in cui si evidenzia la presenza di trombosi. Nei mesi successivi la contenzione può essere esercitata mediante l'impiego di calze a minor grado di compressione (18-25 mmHg).

### **Trombectomia chirurgica**

La trombectomia chirurgica è stata per lungo tempo il sistema più rapido per la risoluzione delle trombosi iliaco-femorali, con buoni risultati a distanza sia per quanto riguarda la pervietà che per la prevenzione della sindrome post-trombotica. (Lindhagen 1978). L'impiego di farmaci fibrinolitici prima dell'instaurarsi di un danno valvolare irreversibile, aveva contribuito all'abbandono di questa tecnica. Per questo motivo si è ritenuto indicato un trattamento chirurgico solo nei casi con controindicazione alla trombolisi, con trombi di recente formazione e nella flegmasia cerulea grave (Browse 1993). Le aspettative teoriche dei farmaci trombolitici, negli arti inferiori, non sono state confermate dall'esperienza.

Vi è stata pertanto una ridefinizione del trattamento chirurgico delle trombosi venose, attraverso l'identificazione alcune indicazioni selettive, rappresentate principalmente dalla flebite ischemizzante e dalla trombosi flottante iliaco-cavale. (Lors 1990). Torngren et al (1988) hanno proposto inoltre la trombectomia chirurgica con creazione di una fistola artero-venosa temporanea come trattamento di scelta delle trombosi venose in gravidanza o dopo il parto.

Non vengono considerati indicati per l'intervento i pazienti con scarsa aspettativa di vita o con lesioni retroperitoneali infiammatorie o neoplastiche, coagulopatie, malattie arteriose periferiche o cardiache (Juhan 1991).

La trombectomia 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. La mortalità chirurgica è estremamente modesta o assente ed i risultati tardivi sembrano particolarmente buoni. Vengono riportate pervietà elevate, variabili dal 58% (Tomgren 1988) all'84% (Juhan 1997); per quanto riguarda la vena iliaca è riportata una pervietà del 72% (Neglen 1992).

Per quanto riguarda la sindrome post-trombotica, viene riportata una conservazione della funzione valvolare a 5 anni nell'80% (Juhan 1997), assenza di sintomi nel 56% e assenza di ulcere nel 100% ad un follow-up medio di 2 anni (Neglen 1992) e risultati eccellenti a lungo termine nell'82% (Lindhagen 1978). In una revisione della letteratura riportante 2437 trombectomie, viene segnalato un successo clinico dopo trombectomia del 76% e dopo trombectomia e fistola artero-venosa temporanea del 65% (Eklof 1994).

A tutt'oggi mancano lavori prospettici o randomizzati per poter confrontare i risultati della trombectomia chirurgica e della trombolisi farmacologica. Numerose review e lavori anche recenti,



confermano l'indicazione alla trombectomia chirurgica in casi selezionati, ed in particolare nelle flebiti ischemizzanti e nelle trombosi iliaco-cavali flottanti. I buoni risultati della trombectomia chirurgica stanno favorendo numerose esperienze di trombolisi meccanica percutanea, per le quali mancano ancora dati sufficienti per definire delle raccomandazioni.

### **SINDROME POST-TROMBOTICA (SPT)**

La sindrome post-trombotica (SPT) costituisce una complicanza cronica della TVP. Si presenta con uno spettro di alterazioni che vanno dall'edema cronico alle ulcere crurali flebotasiche, e che hanno come denominatore comune l'insufficienza valvolare delle vene profonde e delle perforanti del polpaccio, e l'ipertensione venosa deambulatoria. Può essere causa di invalidità anche grave. La sua incidenza non è ben definita, perché gli studi sono limitati e le loro conclusioni differiscono in modo sostanziale; una delle ragioni risiede probabilmente nella disomogeneità dei criteri adottati per la diagnosi di SPT. Va tenuto presente che manifestazioni cliniche sovrapponibili a quelle della SPT sono comunemente presenti anche in pazienti con insufficienza venosa cronica di eziologia diversa o ignota (Nelzen 1991). Inoltre può essere difficile, in assenza di una adeguata documentazione, distinguere gravi sequele post-trombotiche da recidive di TVP.

Allo scopo di valutare la storia naturale della TVP e di stabilire il beneficio delle terapia elasto-compressiva nella prevenzione della SPT, Brandjes et al. (1997) hanno seguito per 5 anni 194 pazienti, tutti trattati con eparina ed anticoagulanti orali a seguito di una TVP diagnosticata flebograficamente, e randomizzati all'uso adeguate calze elastiche a compressione graduata. Gli Autori hanno osservato sequele post-trombotiche nel 70% dei pazienti non protetti dalle calze (23.5% in forma grave), e nel 30% dei pazienti trattati con le calze (11.5% in forma grave). La maggior parte delle sequele si sono manifestate entro i primi due anni dall'esordio, ma senza alcuna correlazione con la gravità iniziale della TVP. Prandoni et al. (1997a) hanno studiato prospetticamente, con follow-up fino a 5 anni, 528 pazienti con diagnosi di TVP accertata flebograficamente, tutti trattati in fase acuta con eparina e quindi TAO per almeno 12 settimane, e quindi istruiti all'uso di calze elastiche a compressione graduata (40 mm Hg alla caviglia). Hanno osservato una SPT nel 22.5% del totale (23.5% delle quali gravi, 80% entro i primi 2 anni), indipendentemente dalla estensione iniziale della TVP (i pazienti con TVP alla coscia avevano lo stesso rischio di quelli con interessamento esclusivo del polpaccio, rischio relativo 1.1); la gravità della SPT è risultata invece correlata alla insorgenza di recidive di TVP (rischio relativo 2.4).

Il ruolo della contenzione elastica nella prevenzione della SPT è stato definitivamente chiarito da uno studio controllato condotto in Olanda, con lo scopo di valutare l'efficacia di calze elastiche a compressione graduata nella prevenzione della SPT secondaria a una TVP accertata flebograficamente, il quale ha dimostrato che la precoce adozione di tale provvedimento ed il suo mantenimento per almeno 2 anni proteggono i pazienti dallo sviluppo di sequele post-trombotiche (Brandjes 1997).

La contenzione elasto-compressiva mantiene un valore decisivo anche quando la SPT si è costituita, riducendone la gravità e ritardandone la evoluzione sfavorevole. Non esistono trattamenti farmacologici alternativi di collaudata utilità, mentre è di fondamentale importanza che il paziente sia istruito a rispettare alcune semplici norme igieniche e posturali: svolgere una vita attiva, praticare una moderata attività sportiva, ridurre il peso corporeo, evitare traumatismi delle gambe, dormire appoggiando l'arto in posizione antideclive.

È possibile concludere che in pazienti adeguatamente trattati con farmaci anticoagulanti e protetti da calze elastiche graduate, l'incidenza della SPT è notevolmente più bassa di quanto generalmente ritenuto in passato. Le sequele sono piuttosto precoci, intervenendo nella maggior parte dei casi entro due anni dall'episodio di TVP, e privilegiano i pazienti che sviluppano uno o più episodi

di recidiva omolaterale. Non sembra esserci correlazione tra la frequenza e la gravità della SPT e l'estensione iniziale della trombosi.

### **Raccomandazioni**

- ? Il trattamento della SPT è eminentemente preventivo, e si deve basare su diagnosi e terapia tempestive della TVP in fase acuta e in fase di recidiva, e su contenzione elastocompressiva (particolarmente rigorosa durante i primi 2 anni) dopo una TVP di qualsiasi estensione e gravità.
- ? La contenzione elastocompressiva (unitamente alla osservazione di semplici norme igienico-comportamentali) rimane presidio fondamentale anche nella SPT costituita, dove mancano terapie alternative di provata efficacia.

## **TROMBOSI VENOSA DELL'ARTO SUPERIORE (TVAS)**

La trombosi dell'arto superiore (TVAS) rappresenta circa il 2-5% di tutte le trombosi. Coinvolge di regola la vena ascellare e la vena succlavia fino al suo ingresso nel torace, con varia estensione delle vene più distali dell'arto superiore e delle vene superficiali. L'incidenza maggiore si osserva nei portatori di cateteri venosi centrali (fino al 28% dei casi) (Martinelli 1997, Hingorani 1997, Adelman 1997, Semba 1998). Una delle cause più frequenti di insorgenza spontanea di TVAS è rappresentata dalla compressione a livello costo-clavicolare, uno degli elementi che costituiscono lo stretto toracico superiore, assieme al triangolo scalenico, al tendine del piccolo pettorale ed all'arco ascellare di Langer. In questa zona sono spesso presenti anomalie anatomiche. È frequente quindi l'insorgenza di trombosi in soggetti affetti da sindrome dello stretto toracico (di cui può essere la manifestazione iniziale), spesso in rapporto a sforzi fisici, e localizzata all'arto dominante in soggetti giovani (70% della totalità dei casi) (Rutherford 1998). Tipicamente, in questo tipo di soggetti i movimenti di abduzione del braccio provocano (o accentuano) la compressione della vena succlavia (ma anche dell'arteria e del plesso nervoso) al passaggio costo-clavicolare, lesionandone le pareti (dove, a lungo andare, si inducono fenomeni di iperplasia intimale) (Hood 1997); in occasione di attività fisica particolarmente intensa (quando anche disidratazione e emoconcentrazione possono entrare in gioco) (Stratton 1991), questa situazione può sfociare in una trombosi; si parla per questo di trombosi da sforzo. Tuttavia, non sempre è riconoscibile questa sequenza di eventi, e la trombosi può insorgere in maniera apparentemente del tutto spontanea.

TVP secondarie possono conseguire a stati trombofilici, posizionamenti di cateteri venosi centrali o di pace-makers, a stenosi su fistole dialitiche, a pregressa radioterapia o ad infiltrazioni-compressioni di natura maligna (Tumori mediastinici, T. di Pancoast etc) o a pregressa TVP degli arti inferiori. In molte casistiche le trombosi da catetere venoso centrale, pace-maker ed alimentazione parenterale totale sono le cause più frequenti di trombosi dell'arto superiore (Adelman 1997, Hingorani 1997). Fra le cause note vi sono infine le compressioni linfonodali e le infiltrazioni neoplastiche.

La TVAS dell'arto superiore viene generalmente considerata benigna, ma in realtà si complica frequentemente con embolia polmonare e con sequele persistenti all'arto superiore (edema cronico). L'incidenza di embolie polmonari sintomatiche riportata in letteratura oscilla fra 4 e 12%, e risulta più alta in casistiche di pazienti affetti da neoplasie e di portatori di cateteri (Hingorani 1997, Prandoni 1997b, Marie 1998).

### **Diagnosi clinica**

Il riconoscimento clinico della TVAS è generalmente più agevole di quello della TVP degli arti inferiori: edema e cianosi del braccio, stancabilità e senso di pesantezza dell'arto dopo un breve esercizio fisico, comparsa di un reticolo venoso nella regione della spalla (collaterali compensatorie),

talora riscontro di una vena ascellare turgida e incomprimibile, orientano decisamente verso la diagnosi di TVAS. Cionondimeno, anche in questo caso il sospetto clinico deve sempre essere confermato da una indagine strumentale, prima di iniziare un trattamento. Va inoltre considerato che alcuni pazienti con TVAS permangono asintomatici, e ciò in rapporto al rapido instaurarsi di circoli collaterali. Anche la presenza di una sottostante condizione di sindrome dello stretto toracico richiede una conferma strumentale (studio dinamico), che tuttavia può essere eseguita solo a trombosi risolta.

### **Diagnosi ultrasonografica**

Gli US (nella modalità CUS e ecocolordoppler) costituiscono l'esame di prima scelta mostrando elevati valori di sensibilità e specificità (sensibilità 96-100%, specificità del 93-96%) (Prandoni 1997b). L'uso del Doppler CW deve essere proscritto (Ouriel 1998). Il criterio diagnostico principale è costituito, anche in questo settore vascolare, dalla incompressibilità della vena esaminata; tale manovra può però risultare difficoltosa nel tratto distale delle vene succlavie; risultano allora preziosi segni indiretti come la visualizzazione del trombo e l'assenza di segnale Doppler spontaneo e provocato da manovre di compressione. La diagnosi vascolare va comunque eseguita con l'arto in normoadduzione e con una abduzione progressiva e lenta, fino ad una iperabduzione di 180°. E' opportuno che la valutazione venga eseguita anche col paziente seduto, se non vi è una trombosi ascellare evidente. Vi sono infine rari pazienti che hanno una compressione in normoadduzione, ma non in iperabduzione.

### **Diagnosi radiologica: la flebografia degli arti superiori**

Le caratteristiche generali della metodica flebografica sono state descritte in altro capitolo, al quale si rimanda. La diagnosi si avvale dell'Eco-color Doppler (Sensibilità e Specificità 100% e 93%) e dell'US a compressione (Sensibilità e Specificità del 96% e 93.5%) (Prandoni 1997b).

#### **Tecnica di esecuzione:**

Questa metodica viene eseguita a pz supino su apparecchio angiografico digitale a sottrazione o su di un apparecchio telecomandato tradizionale. L'esecuzione della flebografia degli arti superiori prevede l'incannulamento mediante agocannula 18-20 G di una vena del dorso della mano o della piega del gomito, se l'area di interesse è al di sopra del gomito (preferibilmente la V. Basilica o la v. mediana del gomito). Se la vena iniettata non è afferente della v. basilica, può essere necessario l'impiego di un laccio al gomito per far defluire il contrasto nell'asse venoso basilico-brachiale-ascellare.

Vengono quindi iniettati 20-40 ml di mezzo di contrasto (300 mg I/ml) ad un flusso di 2-4 ml/sec. per ottenere l'opacizzazione dell'intero asse axillo-succlavio fino alla convergenza in cava superiore, che si ottiene in un tempo di 10-15 sec. Nei pazienti obesi o con pettorali molto sviluppati lo studio con arto addotto può non consentire, per fenomeni di compressione, l'opacizzazione di un tratto di vena ascellare: l'abduzione dell'arto corregge il difetto di opacizzazione.

Lo studio flebografico dinamico prevede l'esecuzione delle seguenti manovre:

- ? Manovra degli scaleni o di Adson: associa un'inspirazione forzata con l'estensione del collo e la rotazione del capo verso il lato in esame;
- ? Manovra di iperabduzione o di Wright: associa l'abduzione del braccio a 180° e la sua rotazione verso l'esterno;
- ? Manovra di Mc Gowan (detta anche "dell'attenti militare"): associa la retropulsione e l'abbassamento della spalla.

#### **Diagnosi flebografica di TVP dell'arto superiore:**

La TVP acuta appare alla flebografia come un difetto di riempimento endoluminale, senza opacizzazione di ampi circoli collaterali. L'ostruzione inveterata al contrario appare come una rete estensiva di circoli collaterali che bypassano il tratto ostruito. I principali circoli collaterali sono:

Sistema Azygos attraverso le vene lombari ascendenti e intercostali

V.toraco-epigastrica – iliaca esterna

Vene vertebrali con comunicazioni tra v.cava superiore ed inferiore attraverso le vv. intercostali, lombari e sacrali

V.soprascapolare, v. sottoscapolare, circonflessa omerale, cervicale trasversa, v. toraciche lunghe

Similmente agli arti inferiori, anche in questo distretto, molto promettenti sono la angio-TC spirale e la angio-RM, in grado anche di determinare la presenza della eventuale patologia causale (neoplasie, stretto toracico); non disponiamo di studi di validazione.

### **Indicazioni**

La flebografia (esame di seconda scelta) ha ruolo di conferma diagnostica in caso di reperti dubbi forniti dai tests non invasivi e quando si documenti una trombosi della vena anonima o della v.cava superiore, per necessità di dettaglio anatomico finalizzato ad un planning chirurgico. È particolarmente indicata per monitorare l'effetto della terapia trombolitica e la completa risoluzione del quadro. Al di fuori dell'episodio trombotico, l'indagine flebografica può servire a riconoscere la compressione ab estrinseco della vena succlavia, se viene eseguita in maniera dinamica, durante le classiche manovre posturali.

### **Terapia della TVAS**

#### **Trombolisi**

La trombolisi viene considerata efficace se eseguita nei primi 7-8 giorni dall'insorgenza della TVAS (Rutherford 1998, Verheaghe 1997). Essa trova particolare indicazione in caso di trombosi da sforzo, in pazienti giovani e quando vi sia una particolare necessità di recupero funzionale completo dell'arto Il farmaco più utilizzato è l'UK. È possibile infondere il farmaco nella vena afferente (trombolisi loco-regionale), oppure con cateterismo della vena ascellare all'interno del trombo (trombolisi intra-trombotica, con infusione in pompa o con tecnica pulse-spray) (Palombo 1993, Chang 1996). Non esiste dimostrazione di superiorità di una tecnica rispetto all'altra; tuttavia è esperienza comune che la trombolisi intratrombotica è più rapida e più completa di quella per infusione in pompa. La lisi completa della trombosi si verifica nella maggior parte dei casi dopo poche ore di trattamento(Adelman 1997, Hood 1997); in circa il 10-20 % dei pazienti la trombolisi fallisce (Drury 1985, Steed 1986, Abu Rahma 1991) o avviene con stenosi residuali della vena succlavia. È generalmente consigliato un successivo trattamento anticoagulante per 3 mesi. Anche in questo distretto sono state applicate con successo le tecniche di trombolisi meccanica .

#### **Terapia anticoagulante**

Nei pazienti con trombosi da oltre 1 settimana o con controindicazioni alla fibrinolisi (come nelle trombosi associate a neoplasie), il trattamento anticoagulante (eparina seguita da TAO) è generalmente indicato per 3 mesi. Nei pazienti con trombosi da catetere, questo va rimosso, se possibile. È comunque piuttosto infrequente che la sola terapia anticoagulante porti alla risoluzione completa della trombosi e alla scomparsa della sintomatologia.

## **Tecniche combinate e terapia chirurgica**

Qualora la trombosi fosse molto estesa è possibile un trattamento combinato chirurgico, endovascolare e farmacologico (Gloor 1996, Verheaghe 1997), oppure una trombolisi meccanica (Henry 1997). In caso di trombosi residua si può proporre l'esecuzione di un bypass, venoso quando possibile con la trasposizione di un capo della giugulare esterna (Pegis 1997).

In caso di TVAS secondaria a sindrome dello stretto toracico, risolto il problema venoso, può essere indicata una resezione parziale della I costa. Residui trombotici parietali, stenosi da flebosclerosi o sepimenti intravascolari possono essere risolti per via endovascolare con PTA ed eventuale applicazione di stent (Cohen 1996). Prima dell'applicazione dello stent è solitamente necessario risolvere la compressione costo-clavicolare, altrimenti la pinza ossea potrebbe portare alla rottura dello stent stesso (Meier 1996, Rutherford 1998). La riabilitazione ed un corretto allenamento potranno sostituire l'atto chirurgico in caso di compressione lieve o di trombosi residua, ma generalmente sono indicati per riportare il paziente ed in particolare l'atleta agonista il più rapidamente possibile alla normale attività dopo l'intervento di costectomia. In sintesi sembra ragionevole considerare una trombolisi farmacologica nella trombosi da sforzo, nei giovani, nei pazienti che richiedono un completo recupero della mobilità dell'arto per ragioni lavorative. Nei pazienti anziani e nei pazienti neoplastici generalmente si preferisce una terapia meno aggressiva.

## **Raccomandazioni**

- ? Gli US costituiscono l'esame di prima scelta per la diagnosi di TVAS.
- ? La flebografia trova indicazione nei casi dubbi e quando si intenda effettuare terapia trombolitica.
- ? Lo studio dinamico dello stretto toracico va eseguito a trombosi risolta.
- ? La trombolisi (loco-regionale o con cateterismo) è indicata nelle TVAS recenti (< 8 giorni) nelle seguenti situazioni: trombosi da sforzo, pazienti giovani, necessità di recupero funzionale completo dell'arto.
- ? Tutti i pazienti vanno sottoposti a terapia anticoagulante per 3 mesi.
- ? Nei casi di trombosi da compressione costo-clavicolare, risolta dalla trombolisi, la terapia anticoagulante dovrebbe essere protratta fino alla risoluzione chirurgica della compressione.
- ? Nelle TVAS secondarie a catetere, questo va rimosso, se possibile.

## **TROMBOFLEBITI SUPERFICIALI (TFSup)**

### **Diagnosi**

La diagnosi di tromboflebite delle vene superficiali (TFSup) è essenzialmente clinica: infiammazione, indurimento, eritema e dolenzia lungo il decorso anatomico delle vene superficiali rendono questa condizione facilmente riconoscibile. Lo studio US (CUS) è indicato soprattutto per valutare l'estensione del processo trombotico (che può non coincidere con l'estensione del processo infiammatorio) (Lohr 1992), ma soprattutto per escludere la sua propagazione alle vene del sistema profondo. L'associazione di TFSup con TVP è stata stimata variare dal 17 al 40% (Jorgensen 1993, Ascer 1995). Per questo viene suggerito uno studio eco-Doppler per valutare bene l'estensione del processo trombotico di una flebite superficiale specialmente se si tratta di una tromboflebite della vena safena magna sopra il ginocchio. Da alcuni viene considerata essenziale la ripetizione dell'esame dopo 7 giorni per la possibile propagazione prossimale (Chengelis 1996), ma non esiste un consenso generale, trattandosi di una valutazione che può essere affidata alla ispezione clinica.

## **Terapia**

La tromboflebite delle vene superficiali della gamba viene solitamente considerata come una patologia non grave. Sebbene ciò risulti generalmente vero per la trombosi acuta di rami minori, la storia naturale della TFSup coinvolgente il tronco principale della vena grande safena può non essere così benigna. In una percentuale di casi stimata pari al 8.6% (Blumemberg 1998), si può avere una propagazione al circolo venoso profondo, ciò che si associa a un significativo rischio di EP (Plate 1985). A questo proposito, uno studio recente ha dimostrato nelle TFSup di coscia una frequenza molto alta (33,3%) di scintigrafie polmonari ad alta probabilità di EP (Verlato 1999). Queste probabili EP erano per lo più silenti. Non disponiamo di studi in cui la terapia della TFSup sia stata valutata appropriatamente; uno studio randomizzato e controllato è in corso.

### **TFSup aggettante in vena femorale comune**

Una tromboflebite che aggetti anche per pochi mm in vena femorale comune va considerata una TVP e trattata come tale. Qualche autore (Lohr 1992) sostiene che una crossectomia con limitata trombectomia in vena femorale comune ha un rapporto costo-beneficio più favorevole rispetto alla terapia anticoagulante standard. Questo tipo di approccio è senz'altro indicato quando la terapia anticoagulante sia controindicata, o nelle varicoflebiti in corso di gravidanza.

### **TFSup della grande e piccola safena**

In queste condizioni è indicato l'impiego di eparina calcica a dosi terapeutiche (25.000 U/die s.c. in 2 somministrazioni giornaliere, con controllo dell'aPTT dopo 4-6 ore dalla somministrazione, e regolando la dose al fine di mantenere un aPTT ratio tra 1.5 e 2.5 volte il valore di controllo) per 2-4 settimane, o la legatura chirurgica della giunzione safeno-femorale, quando il processo trombotico arriva a 3 cm dalla giunzione safeno-femorale o al terzo superiore di coscia (Bergan 1991). Questo concetto può essere esteso anche quando il trombo arriva a 3 cm dalla giunzione safeno-poplitea ed anche alle vene superficiali dell'arto superiore, tutte le volte che il trombo arriva a 3 cm dallo sbocco nel sistema venoso profondo (Lofgren 1981, Husni 1982). In queste indicazioni l'eparina calcica può essere sostituita da un trattamento con EBPM a dosi terapeutiche per il trattamento della TVP.

### **TFSup in altre sedi**

In tutti i casi di interessamento meno esteso, è indicata l'eparina calcica a dosi profilattiche (10.000 U/die s.c. in 2 somministrazioni) per 2 settimane, associata a terapia anti-infiammatoria. Flebotomie e spremiture sono inoltre indicate quando la tromboflebite insorge su gavoccioli varicosi molto grandi e dolorosi (questo intervento può dare immediato sollievo al paziente e prevenire fleboliti dolorosi). Inoltre è molto importante il bendaggio elasto-compressivo. Una volta risolto l'episodio acuto di tromboflebite, si consiglia la flebochirurgia se questo è insorto su vena varicosa. Di fronte a TFSup ricorrenti, quando non si riscontra una causa scatenante, bisogna escludere la presenza di una trombofilia se il paziente sono giovani (meno di 45 anni) e particolarmente se vi è familiarità per il tromboembolismo venoso, la presenza di neoplasie occulte nei soggetti più anziani.

### **Raccomandazioni**

- ? La diagnosi di TFSup è clinica.
- ? Gli US servono a escludere la propagazione della trombosi alle vene profonde, o l'estensione prossimale lungo la grande e piccola safena.
- ? La TFSup della grande safena aggettante anche per pochi mm nella femorale comune è da considerare e trattare come TVP.

- ? La terapia della TFSup si basa sulla eparina calcica s.c. e va modulata in base all'estensione: 10.000 U/die in due somministrazioni per 2 settimane nelle forme distali e poco estese; 25.000 U/die in due somministrazioni per 2-4 settimane, con monitoraggio dell'aPTT, nelle forme con interessamento dei tronchi principali della grande e piccola safena ed in generale quando il processo trombotico arriva a 3 cm dalla confluenza con il sistema venoso profondo. Si raccomanda il bendaggio elasto-compressivo.
- ? Nel caso di estensione prossimale lungo la grande e piccola safena fino a meno di 3 cm dalle giunzioni con la femorale comune e la poplitea rispettivamente, e nei casi di controindicazione della terapia eparinica trova indicazione la legatura chirurgica.
- ? In caso di TFSup recidivanti, ricercare trombofilia in soggetti con meno di 45 anni, neoplasia occulta in soggetti anziani.

## **PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN CHIRURGIA**

I dati epidemiologici, che documentano la grande frequenza della patologia tromboembolica, e il fatto che questa patologia sia molto spesso asintomatica nelle fasi iniziali, costituiscono la base razionale per l'impiego di misure di profilassi in pazienti a rischio. L'entità del rischio prevedibile per il singolo paziente è il principale fattore di scelta tra le diverse misure di profilassi farmacologica e fisica che si sono dimostrate efficaci in studi controllati. Per valutare il rischio di TVP postoperatoria, risulta utile ai fini pratici la classificazione proposta nel 1997 dall' European Consensus Conference (Nicolaidis 1997), riportata in forma semplificata e modificata nelle Tavole 20 e 21.

La chirurgia laparoscopica dovrebbe essere considerata a basso rischio - salvo che il paziente presenti fattori individuali di rischio trombotico - ma recenti studi hanno evidenziato un'alta frequenza di TVP anche dopo questo tipo di interventi (vedi sezione dedicata alla chirurgia generale).

La profilassi antitrombotica postoperatoria si avvale di mezzi farmacologici e di mezzi fisici. Viene riportato nella Tavola 22 uno schema riassuntivo. Punto di riferimento obbligatorio sono le recenti raccomandazioni dell' American College of Chest Physicians del 1998 (Clagett 1998).

### **Mezzi farmacologici**

L'eparina non frazionata a basse dosi (EBD), da tempo dimostrata efficace e proficuamente usata nella prevenzione antitrombotica sia in pazienti chirurgici che medici, rappresenta il termine di paragone per valutare le altre misure profilattiche (Kakkar 1975, Clagett 1988, Collins 1988, Gallus 1994). Oltre che a dosi fisse è stata usata in chirurgia ortopedica con uno schema a dosi "aggiustate" in modo da ottenere un allungamento dell'aPTT ai limiti superiori dei valori normali. Questo schema, introdotto da Leyvraz nel 1983, pur se più efficace delle dosi fisse, non ha trovato vasta applicazione perchè richiede una procedura piuttosto complessa (controllo quotidiano dell'aPTT 6 ore dopo l'iniezione di eparina e aggiustamento del dosaggio).

Eparine a basso peso molecolare (EBPM). Le varie eparine a basso p.m. hanno molto in comune anche se le differenze molecolari possono determinare differenze nell'efficacia o nella sicurezza antitrombotica. L'attività biologica delle EBPM è espressa in unità anti-Fattore X attivato, nei confronti di una particolare eparina frazionata accettata come standard di riferimento. Sono dotate di una maggiore biodisponibilità rispetto all'eparina non frazionata, specie a basse dosi, una più lunga emivita plasmatica, un meccanismo di clearance meno complicato, una più prevedibile risposta a dosi fisse, e una minore incidenza di effetti collaterali dovuti all'interazione con le piastrine.

Tra gli eparinoidi ricordiamo il danaparoid (Orgaran) ed il dermatansolfato.

Gli anticoagulanti orali sono stati impiegati in pazienti ad alto rischio trombotico (artroprotesi d'anca e di ginocchio) particolarmente in Nord-America (range di riferimento 2.0 - 3.0 INR).

Non è raccomandato l'uso di farmaci antiaggreganti piastrinici nonostante la metanalisi dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) abbia fornito evidenza di una certa efficacia.

### **Mezzi fisici**

Oltre alle misure farmacologiche, esistono mezzi fisici di profilassi antitrombotica, che agiscono essenzialmente (ma non esclusivamente) sulla stasi venosa. Ancora poco usati in Italia, i mezzi fisici comprendono le calze elastiche a compressione graduata, e la compressione pneumatica intermittente effettuata tradizionalmente con gambaletti gonfiabili e più recentemente con la cosiddetta "Foot pump", cioè una scarpa con suola gonfiabile che accelera la velocità di circolo agendo sulla pianta dei piedi. Il loro impiego trova applicazione come modalità unica di profilassi nei pazienti a rischio emorragico (pazienti neurochirurgici, pazienti con alterazioni della funzionalità emostatica, ecc) o in combinazione con mezzi farmacologici in pazienti a rischio trombotico elevato (Coe 1978, Torngren 1980, Moser G. 1981, Allan 1983, Gallus 1983, Nicolaidis 1983, Muhe 1984, Turner 1984, Wille-Jorgensen 1985, Paiement 1987, Hull 1990c, Bailey 1991, Fordyce 1992, Francis 1992, Stranks 1992, Wells 1994).

(Per i filtri cavali vedi la specifica sezione).

### **Anestesia**

Uno dei problemi dibattuti riguarda il tipo di anestesia impiegata, se cioè l'anestesia spinale sia gravata da un minor rischio tromboembolico rispetto a quella generale. Tuttavia una serie di studi che hanno valutato retrospettivamente l'incidenza di trombosi venose postoperatorie nelle due categorie di pazienti non hanno sempre riscontrato differenze significative (Davis 1980, Hendolin 1981, Modig 1981, Prins 1990, William-Russo 1996). Non è quindi raccomandato omettere una specifica profilassi antitrombotica negli interventi di chirurgia ortopedica nei quali venga praticata l'anestesia spinale.

### **Chirurgia generale**

L'incidenza di TVP in chirurgia generale è del 20-25% in pazienti non trattati. In pazienti con neoplasia l'incidenza sale invece al 29%. TVP prossimali si verificano nel 7% dei pazienti. L'incidenza globale di embolia polmonare (EP) clinicamente manifesta è dell'1.6% mentre quella di EP fatale è dello 0.5%.

L'eparina a basse dosi è risultata sicuramente efficace sia nello schema posologico 5000 U/12h che 5000 U/8h nel ridurre di oltre il 60% l'incidenza di TVP e di oltre il 70% le embolie polmonari fatali senza un aumento statisticamente significativo delle emorragie maggiori, mentre aumenta la frequenza delle emorragie minori, di emotrasfusioni, e di ematomi della ferita chirurgica. L'eparina a basse dosi deve essere usata con cautela in pazienti con alterazioni dell'emostasi e in pazienti in cui si presume una guarigione della ferita difficoltosa (Clagett 1988, Collins 1988).

Le eparine a basso p.m. rappresentano un metodo di profilassi molto valido (Leizorovicz 1992, Nurmohamed 1992, Kakkar 1993a, Palmer 1997) di efficacia simile a quella della EBD seppur con una maggiore incidenza di emorragie minori (Koch 1997). Infatti, quando usate a dosi relativamente alte (>3000 U anti-Xa), le EBPM mostrano un'efficacia nel complesso sovrapponibile all'eparina a basse dosi, o in qualche caso lievemente superiore (Kakkar 1985, The EFS Group 1988), ma con una incidenza di complicanze emorragiche maggiore (Pezzuoli 1989, Kakkar 1993b, Haas 1994, Bergqvist 1995, Nurmohamed 1995, Kakkar 1997). Tuttavia, considerando soltanto i trials che hanno utilizzato EBPM a dose più bassa (2500 U anti-Xa o inferiore), essa risultava parimenti efficace ma più sicura



(Koch 1997). A questo favorevole risultato dobbiamo aggiungere la minor incidenza di piastrinopenia da eparina, e il vantaggio della monosomministrazione giornaliera.

Un aspetto di rilievo riguarda il tempo ottimale di somministrazione delle EBPM. L'eparina a basse dosi viene tradizionalmente somministrata circa 2 ore prima dell'intervento chirurgico, per contrastare l'attivazione della coagulazione che si verifica durante l'intervento e prevenire così la formazione iniziale del trombo. Le emorragie verificatesi nei primi studi con le EBPM - somministrate peraltro in dosi alte, non più raccomandate (Bergqvist 1986, Koller 1986) ha favorito l'adozione di un più lungo intervallo prima dell'intervento chirurgico o un inizio post-operatorio. La tendenza attuale è quella di mantenere un breve intervallo di tempo (2-3 ore) tra la somministrazione di EBPM e l'inizio dell'intervento in chirurgia generale, dove sono richieste dosi relativamente basse. Il tempo di somministrazione è quindi legato soprattutto alla dose di EBPM impiegata, anche se non si possono escludere variazioni dipendenti dallo specifico tipo di eparina frazionata.

Per quanto riguarda la dose raccomandata, va considerato come il rischio di tromboembolismo venoso corso dai pazienti sottoposti nei nostri giorni ad interventi di chirurgia generale sia più basso (Pezzuoli 1989) rispetto al passato (Kakkar 1975) verosimilmente grazie ai progressi della tecnica chirurgica. A questo minor rischio potrebbe far fronte una profilassi antitrombotica con dosi relativamente basse di eparina a basso p. m., ed in effetti risultati soddisfacenti in chirurgia generale sono stati ottenuti con dalteparina 2500 U pro die (Kakkar 1993b), enoxaparina 2000 U (Nurmohamed 1995), o clivarin 1750 U (Kakkar 1997). Dosaggi più elevati andrebbero presi in considerazione per pazienti a rischio tromboembolico più elevato (Bergqvist 1995).

Per quanto riguarda la durata ottimale della profilassi, 5-7 giorni sono in genere sufficienti in chirurgia generale (Kakkar 1993b), anche se può essere considerato un prolungamento della profilassi in pazienti che restano allettati per tempi più lunghi.

Quanto agli altri metodi di profilassi, il Warfarin non è proponibile in chirurgia generale per i suoi effetti collaterali indesiderati, mentre i metodi fisici di profilassi (compressione pneumatica intermittente e calze elastiche) sono da considerare in pazienti ad alto rischio di emorragie, in alternativa ai mezzi farmacologici, oppure in pazienti a rischio tromboembolico particolarmente elevato, in associazione con la EBD o EBPM. Le calze elastiche a compressione graduata (o modulari) sono particolarmente interessanti a questo riguardo in quanto di semplice uso e di basso costo e dovrebbero essere considerate per i pazienti che affrontano un intervento chirurgico a basso rischio e per pazienti che affrontano un intervento a rischio trombotico intermedio presentando un aumentato rischio emorragico.

Per quanto riguarda la chirurgia laparoscopica, è difficile dare indicazioni attendibili a causa della scarsità di trials effettuati. Recenti studi hanno evidenziato una elevata incidenza di complicanze tromboemboliche sia dopo interventi di surrenectomia che dopo interventi di colecistectomia (Patel 1996, Gagner 1997) per cui appare prudente considerare tali interventi a rischio moderato e utilizzare la profilassi con basse dosi di eparina.

### **Chirurgia ortopedica**

La chirurgia ortopedica comporta un rischio molto elevato di tromboembolismo venoso, dovuto essenzialmente alla tipologia e alla sede degli interventi. Nelle due metanalisi di Nurmohamed et al. (1992) e di Leizorovicz et al. (1992) la riduzione cumulativa del rischio trombotico per i trials condotti in chirurgia ortopedica e in cui le EBPM sono state confrontate con l'EBD a basse dosi è risultata pari al 32% a favore delle EBPM.

### Artroprotesi d'anca

Senza profilassi l'incidenza di TVP è pari al 50%, (circa il 18% prossimali), mentre quella di embolie polmonari fatali è intorno al 2%. Numerosi studi sono disponibili in letteratura sulla profilassi del tromboembolismo (Turpie 1986, Planes 1988, Dechavanne 1989, Torholm 1989, Haas 1990, Levine 1991, Eriksson 1991, Lassen 1991, The Danish Enoxaparin Study Group 1991, Leyvraz 1992, The German Hip Arthroplasty Trial Group 1992, Hull 1993, Planes 1993, Colwell 1994, Eriksson 1996 & 1997a & 1997b). L'EBD conferisce una protezione inadeguata, riducendo la frequenza di TVP al 30% circa. Ancora meno efficaci l'ASA e le calze elastiche da sole; discreta l'efficacia della compressione pneumatica intermittente, con qualche dubbio relativo alla sua capacità di prevenire le TVP prossimali. L'eparina a dosi aggiustate, le EBPM, l'eparinoide danaparoid e l'irudina consentono una riduzione dell'incidenza delle TVP totali al 14-18%, e una riduzione delle TVP prossimali al 4-8% (con una riduzione del rischio pari al 70% circa) con un'efficacia superiore a quella degli anticoagulanti orali. Le EBPM sono più maneggevoli e altrettanto efficaci dell'eparina a dosi aggiustate. L'enoxaparina è la EBPM più studiata in chirurgia ortopedica. Due dosaggi diversi sono stati impiegati di qua e di là dall'Atlantico: in Europa 40 mg (4000 U) una volta al dì iniziando la sera prima dell'intervento; in Nordamerica 30 mg (3000 U) ogni 12 ore iniziando post-operatoriamente, in genere la mattina successiva. Studi di confronto fra le due modalità hanno dato risultati contraddittori (Colwell 1994, Planes 1988, Palareti 1996c). La reviparina ha un'efficacia paragonabile a quella dell'enoxaparina (Planes 1993).

Le EBPM rappresentano oggi il farmaco di scelta nella prevenzione del tromboembolismo venoso dopo intervento di artroprotesi d'anca e molti studi dimostrano che si tratta di una scelta "cost-effective". L'associazione con calze elastiche potrebbe ulteriormente ridurre l'incidenza di TVP senza aumentare il rischio emorragico. Le calze elastiche da sole sono invece insufficienti, anche nei pazienti che ricevono anestesia spinale .

### Frattura di femore

I pazienti operati per frattura del femore sono ad alto rischio tromboembolico, con una frequenza di TVP senza profilassi pari al 48%. L'ASA è poco efficace, come pure l'EBD. I migliori risultati sono stati ottenuti con gli anticoagulanti orali, le EBPM e il danaparoid, con i quali ci si può attendere una riduzione delle TVP dal 48% al 20-25%. In caso di frattura di femore la profilassi viene in genere iniziata al momento della diagnosi e, se si usano le EBPM, si lascia un intervallo di almeno 8 ore prima dell'intervento (Clagett 1988, Pini 1985, Monreal 1989, Barsotti 1990, Bergvist 1991, Gerhart 1991, Jorgensen 1992, Gent 1996, Eskander 1997).

### Chirurgia del ginocchio

L'artroprotesi totale del ginocchio è gravata da un rischio tromboembolico elevatissimo (60-80% di TVP senza profilassi), ma anche gli interventi in artroscopia non sono esenti da rischi con una frequenza di TVP totali pari al 18%, e di TVP prossimali pari al 5% (Demers 1998). Un'incidenza maggiore venne riscontrata nei pazienti in cui il laccio emostatico era mantenuto per un tempo superiore ai 60 minuti. L'incidenza di TVP resta a livelli insoddisfacenti con la profilassi farmacologica, mentre risultati promettenti sono stati ottenuti con la compressione pneumatica intermittente (Hull 1979, Mc Kenna 1980, Haas 1990).

Recentemente una serie di studi hanno valutato varie eparine frazionate contro placebo, calze elastiche, eparina non frazionata, e warfarin (Leclerc 1992, Fauno 1994, Hamulyak 1995, Leclerc 1996, Levine 1996b, Heit 1997). L'enoxaparina 30 mg x 2 iniziando il giorno dopo l'intervento è stata confrontata contro placebo da Leclerc e collaboratori (1992): la frequenza di TVP risultò ridotta dal 65% al 19%, senza che alcun caso di TVP prossimale fosse riscontrato; contro eparina standard 5000 U

x 3 da Colwell e coll. (1995), e in questo studio la EBPM è risultata significativamente più efficace (incidenza di TVP flebografiche: 24,6% vs 34,2%) e sovrapponibile quanto a sicurezza. Faunø e coll (1994) hanno utilizzato lo schema europeo (4000 U di enoxaparina /24 ore, iniziando la sera prima dell'intervento) riscontrando solo un trend statisticamente non significativo a favore della EBPM rispetto all'eparina standard. In un recente studio di Levine e coll. (1996), l'ardeparina è stata confrontata contro calze elastiche: queste ultime si sono dimostrate assolutamente inefficaci.

Complessivamente le EBPM si sono dimostrate più efficaci anche degli anticoagulanti orali (Hamulyak 1995, Leclerc 1996, Heit 1997). La superiorità delle EBPM non solo sul warfarin ma anche sul trattamento con eparina a dosi aggiustate è stata recentemente confermata da una metanalisi di Howard e Aaron (1998).

Sulla base dei risultati ottenuti nei vari studi sembra raccomandabile per l'artroprotesi totale di ginocchio una profilassi combinata comprendente EBPM (preferibilmente enoxaparina) + compressione pneumatica intermittente.

In conclusione, l'EBD (5000 U x 2 o 5000 U x 3) offre una protezione inadeguata nei confronti del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore. Risultati migliori possono essere ottenuti con l'eparina a dosi aggiustate, che però rappresenta un metodo difficilmente praticabile per la sua complessità. Decisamente da preferire sono le EBPM, per la loro efficacia, sicurezza e praticità. Nonostante il loro maggior costo una serie di studi negli ultimi anni hanno dimostrato un favorevole rapporto costo-efficacia (Anderson 1993, Drummond 1994, O'Brien 1994).

Per quanto riguarda il tempo ottimale di somministrazione delle EBPM, lo schema più usato in Europa prevede di mantenere la somministrazione pre-operatoria anche in chirurgia ortopedica, ma aumentando l'intervallo di tempo tra l'iniezione di EBPM e l'intervento. La prima iniezione pertanto viene fatta in genere la sera prima dell'intervento chirurgico e comunque (specie in caso di frattura di femore) non meno di 8 ore prima. Lo schema europeo potrebbe essere un po' meno efficace di quello nord-americano, ma sicuramente è meno costoso e più gradito ai pazienti e al personale sanitario, in quanto comporta una monosomministrazione giornaliera. Di rilievo risulta anche il tipo di anestesia impiegata. Infatti l'anestesia spinale o peridurale comporta un minimo rischio di ematoma con conseguente possibilità di compressione midollare e grave danno neurologico. Bergqvist e collaboratori hanno valutato un'incidenza di questa complicanza in Europa inferiore a 1 per 1.000.000 di pazienti (Bergqvist 1993). Al contrario, dal maggio 1993 al febbraio 1998 sono stati segnalati alla FDA americana 36 casi di ematomi spinali o epidurali associati con la somministrazione profilattica perioperatoria di enoxaparina (Wysowsky 1998). In quasi la metà dei casi il catetere era stato lasciato in situ per effettuare un'anestesia post-operatoria e in alcuni casi gli ematomi erano occorsi entro poche ore dalla rimozione del catetere, il che suggerisce come anche questa manovra possa essere traumatica (Horlocker 1998). È possibile che questa differente incidenza sia in rapporto con la più alta dose di EBPM impiegata in USA (in genere enoxaparina 30 mg x 2), con le diverse dimensioni del catetere, e con l'abitudine di lasciarlo in situ per l'anestesia post-operatoria. Appare logico non far coincidere il momento del traumatismo spinale o peridurale con la fase di picco dell'eparinemia e del suo effetto anticoagulante, per cui è sconsigliabile somministrare eparine a basso p.m. nelle ore immediatamente precedenti la manovra anestesologica, come pure è sconsigliabile prescrivere farmaci antiplastrinici a questi pazienti. La rarità di queste segnalazioni in Europa fa pensare che lo schema più utilizzato (somministrazione di enoxaparina la sera prima dell'intervento e poi una volta al dì) induca un'attività anticoagulante modesta sia al momento dell'introduzione che al momento dell'estrazione del catetere. Data la gravità di questa complicanza, appare infatti poco probabile che la bassa incidenza sia dovuta alla mancata segnalazione di questi casi.

Una recente metanalisi di Hull e coll (1999) suggerisce che il trattamento con EBPM iniziato preoperatoriamente si associa ad una frequenza di TVP del 10% e di emorragie maggiori dello 0.9%

contro il 15.3% ed il 3.5% rispettivamente per il trattamento postoperatorio. Questo rende necessario un trial di confronto per risolvere la controversia fra i sostenitori delle due diverse pratiche.

Per quanto riguarda la durata ottimale della profilassi per i pazienti ortopedici, 4 recenti studi hanno dimostrato una significativa riduzione delle TVP nei pazienti randomizzati ad un trattamento prolungato per 4-5 settimane con EBPM (enoxaparina o dalteparina) rispetto ai controlli che avevano ricevuto la profilassi antitrombotica solo fino alla dimissione (Lassen 1995, Bergqvist 1996, Planes 1996, Dahal 1997). Viene pertanto confermata l'importanza della persistente attivazione della coagulazione associata a prolungata riduzione del flusso sanguigno nei pazienti sottoposti a questo tipo di intervento (MacNally 1993, Dahal 1995). La necessità di proseguire la profilassi antitrombotica a domicilio per questi pazienti viene contestata da alcuni autori, dal momento che la grande maggioranza di queste TVP tardive è rappresentata da trombosi distali, poco pericolose, e che i gravi eventi tromboembolici sono molto rari (Robinson 1997). Recentemente, Leclerc e coll (1998) in uno studio multicentrico su 1984 pazienti sottoposti a protesi d'anca o di ginocchio hanno dimostrato che non c'è vantaggio a estendere la profilassi oltre a una media di 9 giorni e che non vi è alcuna utilità a eseguire un'ecografia di controllo al momento della dimissione. Occorre considerare tuttavia anche altri aspetti. Innanzitutto è stato dimostrato che anche le trombosi venose distali asintomatiche determinano segni e sintomi di sindrome post-trombotica in numerosi pazienti (Siragusa 1997). Inoltre, anche i pochi casi di embolia polmonare fatale insorta a domicilio in pazienti che avevano subito un intervento di chirurgia ortopedica maggiore dovrebbero se possibile essere prevenuti, anche per i problemi medico-legali che tali eventi potrebbero comportare: infatti, vari studi hanno dimostrato sia l'elevata frequenza di TVP tardive, sia l'efficacia delle EBPM nel prevenirle, ed è logico pensare che qualcuna di queste TVP possa causare una embolia polmonare. Infatti, fino al 20% delle trombosi distali possono avere una progressione prossimale.

Non è proponibile uno screening con flebografia prima della dimissione, in modo da trattare solo i pazienti con trombosi venosa (Pellegrini 1996) per il costo di questo approccio che è superiore a quello di una profilassi prolungata con EBPM o con eparina standard + calze elastiche (Abdool-Carrim 1997). Un buon compromesso tra le esigenze sanitarie e quelle di bilancio potrebbe in futuro basarsi sulla individuazione di soggetti a maggior rischio, nei quali si consideri indicata la somministrazione di EBPM per altre due-tre settimane dopo la dimissione, e di soggetti a basso rischio, nei quali ci si possa limitare ad una profilassi ospedaliera. Tuttavia una chiara discriminazione tra queste due categorie di pazienti non è ancora stata stabilita.

La necessità di prolungare la profilassi antitrombotica oltre i 7-8 giorni nei pazienti ortopedici pone il problema di prevenire la piastrinopenia da eparina con trombosi (HIT). Anche se il trattamento con EBPM riduce sensibilmente il rischio di questa complicanza (Warkentin 1995 & 1998a), è comunque raccomandabile controllare una conta piastrinica prima della dimissione del paziente (o pochi giorni dopo, se la dimissione avviene entro una settimana dall'intervento). È raccomandabile un controllo della conta piastrinica il 5° e il 10° giorno dall'inizio del trattamento con EBD.

La compressione pneumatica intermittente, in combinazione con le EBPM è consigliabile nell'artroprotesi di ginocchio, e rappresenta un approccio ragionevole anche nell'artroprotesi d'anca o in altri interventi chirurgici a rischio molto elevato.

Le calze elastiche a compressione graduata sono inefficaci da sole; l'associazione di EBPM con calze elastiche può essere considerata in pazienti a rischio trombotico elevato (chirurgia ortopedica in pazienti con pregresso tromboembolismo venoso, chirurgia addominale o pelvica estensiva in pazienti neoplastici).

L'irudina ricombinante è stata introdotta solo recentemente, ma la sua efficacia e sicurezza sono documentate da studi ben condotti in pazienti con artroprotesi elettiva d'anca. È prevedibile che il suo impiego clinico sarà molto influenzato dal costo del prodotto (Eriksson 1996, 1997a & 1997b).

## **Neurochirurgia**

I pazienti che vengono sottoposti ad un intervento di neurochirurgia intracranica elettiva hanno un rischio di TVP ed EP postoperatoria in genere superiore ai pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia generale (Turpie 1977, Skillman 1978, Turpie 1979, Zelikovski 1981, Turpie 1989) con un'incidenza media di TVP del 24% per lo più distali. I mezzi fisici di profilassi sono stati preferiti per il timore di emorragie intracraniche. D'altra parte, l'eparina a basse dosi è risultata efficace e sicura (Barnett 1977, Cerrato 1978, Frim 1992) specie se associata a CPI.

Due studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di EBPM in pazienti sottoposti ad interventi di neurochirurgia elettiva. Nurmohamed et al (1996) hanno valutato la nadroparina somministrata alla dose di 3075 U una volta al dì, a partire dal 1° giorno postoperatorio, associata alle calze elastiche nei confronti delle calze elastiche da sole in 485 pazienti. Agnelli e coll. (1998) hanno completato uno studio policentrico italiano di analogo disegno sperimentale, che ha valutato enoxaparina alla dose di 4000 U una volta al dì in 307 pazienti, in gran parte sottoposti ad interventi di craniotomia elettiva per neoplasie.

I risultati di questi studi sono importanti per due motivi: da un lato evidenziano un'alta incidenza di TVP (26-32%) in pazienti neurochirurgici che utilizzavano calze elastiche a compressione graduata, smentendo i buoni risultati osservati con questo metodo di profilassi in studi precedenti. Dall'altra mostrano che la somministrazione di EBPM è efficace e sicura, purchè iniziata il giorno dopo l'intervento, escludendo i pazienti che presentino alla TAC cerebrale di controllo segni evidenti di sanguinamento.

Al momento attuale quindi possiamo dire che l'impiego delle calze elastiche da sole è inadeguato in quanto non è in grado di prevenire le TVP asintomatiche nè gli eventi clinici. Possono essere prese in considerazione sia la compressione pneumatica intermittente, che ha dato buoni risultati anche nella chirurgia spinale (Wood 1997), che l'eparina sottocutanea post-operatoria, specie l'EBPM. Resta da stabilire se l'associazione tra EBD e calze elastiche non possa essere piu' favorevole (anche in termini di complicanze emorragiche e di costi) rispetto a quella tra EBPM e calze elastiche

## **Lesione del midollo spinale con paraplegia**

Dopo lesione midollare esitante in paraplegia, l'incidenza di TVP e di EP cliniche è pari al 16% e al 5% rispettivamente (Waring 1991), mentre l'incidenza di TVP diagnosticata con metodi strumentali variava dal 18 al 100%, con una media del 40%, in 9 studi che hanno usato il fibrinogeno radiomarcato o la flebografia per lo screening (Clagett 1998). Il periodo di maggior rischio corrisponde alle prime due settimane dopo la lesione. L'embolia polmonare fatale è rara dopo 3 mesi dal trauma. Vari metodi di profilassi antitrombotica sono stati valutati in piccoli trials. L'EBD è stata confrontata contro nessun trattamento, contro eparina a dosi aggiustate, e contro EBPM (Friesbie 1981, Green 1988 & 1990). Nel primo studio (Frisbie e Sasahara, 1981) venne osservata un'incidenza bassissima di TVP sia nel gruppo di controllo che nel gruppo EBD. Negli altri due invece, entrambi di Green e collaboratori, la frequenza di TVP nei pazienti trattati con EBD risultò elevata (24 e 31%), mentre buoni risultati vennero ottenuti sia con l'eparina a dosi aggiustate (TVP = 7%), che con tinzaparina 3500 U una volta al dì (0/20 pazienti). La tinzaparina è stata valutata sempre da Green et al in altri 48 pazienti, e la frequenza di TVP risultò del 14%, mentre venne registrata una complicanza emorragica (Green 1994). La compressione pneumatica intermittente è stata valutata in un solo studio (Green 1982), con risultati negativi (40% di TVP nei pazienti trattati).

Una associazione tra mezzi farmacologici e fisici è stata valutata contro nessun trattamento da Merli e coll. (1992), che hanno usato calze elastiche, compressione pneumatica intermittente ed EBD.

La frequenza di TVP esaminata con fibrinogeno radiomarcato è risultata pari al 5% nel gruppo trattato e pari al 35% nel gruppo di controllo.

In assenza di studi di grandi dimensioni e sulla base dei dati finora disponibili sembra più ragionevole privilegiare l'impiego di EBPM.

### **Traumatismi multipli**

L'incidenza di TVP nei pazienti con gravi traumi è molto elevata: in uno studio prospettico su 716 pazienti effettuato da Geerts e coll. (1994), la flebografia dimostrò presenza di TVP degli arti inferiori nel 58% dei pazienti (prossimale nel 18%). In un secondo studio dello stesso gruppo su 344 pazienti l'enoxaparina 30 mg x 2 si dimostrò più efficace nei confronti dell'ENF 5000 U x 2 (Geerts 1996). Ottimi risultati con l'impiego dell'EBPM in questi pazienti sono riportati anche in altri due studi (Knudson 1996, Haentjens 1996).

La scarsa efficacia dell'eparina sottocutanea in questi pazienti era già stata evidenziata da una precedente metanalisi di Upchurch e coll. (1995).

La compressione pneumatica intermittente, da sola o associata all'eparina sottocutanea è risultata discretamente efficace nello studio di Satiani e collaboratori, che su una casistica osservazionale di 148 pazienti hanno riscontrato all'esame ecodoppler una incidenza di TVP pari al 5% (Satiani 1997).

Piuttosto controverso l'impiego dei filtri cavali a scopo profilattico (Rogers 1995, Spain 1997).

In conclusione, appare evidente nei pazienti traumatizzati una discrepanza tra l'altissima frequenza di trombosi venose profonde evidenziate con la flebografia e una frequenza relativamente contenuta di eventi clinici. Per quanto riguarda il tipo di profilassi antitrombotica consigliabile nei pazienti a rischio, l'EBD risulta poco efficace. Attualmente sono da prendere in considerazione la compressione pneumatica intermittente e l'EBPM, ma ulteriori studi sono necessari per definire meglio il problema, ed è auspicabile soprattutto un maggior numero di trials prospettici controllati.

### Tavola 20

#### Classificazione del rischio tromboembolico postoperatorio .

##### A basso rischio:

- Chirurgia generale e ginecologica maggiore in paziente di età < 40 anni senza altri fattori di rischio
- Chirurgia generale e ginecologica minore, <60 anni, senza altri fattori di rischio

##### A moderato rischio:

- Chirurgia generale e ginecologica maggiore, età' 40-60 anni, in assenza di altri fattori di rischio
- Chirurgia generale e ginecologica maggiore, età' <40 anni, in trattamento con estrogeni
- Chirurgia generale e ginecologica minore, età' >60 anni
- Chirurgia generale e ginecologica minore, età' <60 anni, in paziente oncologico o con storia di tromboembolismo venoso o con stato trombofilico o in trattamento con estrogeni

##### Ad alto rischio:

- Chirurgia generale e ginecologica maggiore in paziente di età' > 60 anni
- Chirurgia generale e ginecologica maggiore in paziente oncologico o con storia di tromboembolismo venoso o stati trombofilici
- Chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori

Tavola 21

Probabilità di eventi tromboembolici in base alla classe di rischio, in assenza di profilassi.

Evento	Basso rischio	Rischio moderato	Rischio alto
TVP distale (%)	2	10-25	40-80
TVP prossimale (%)	0,4	2-4	10-20
Embolia polmonare clinica (%)	0,2	1-2	4-10
Embolia polmonare fatale (%)	0,002	0,1-0,4	1-3

Tavola 22

Trattamenti impiegati per la profilassi del tromboembolismo venoso postoperatorio.

Trattamento	Descrizione
Eparina a basse dosi	5000 U di Ca o Na eparina s.c. ogni 12 o ogni 8 ore
Eparina a dosi aggiustate	3500 U ogni 8 ore per 2 giorni, poi aggiustate in modo da mantenere l'aPTT ai livelli superiori della norma
Eparine a basso p.m.	Dosi variabili tra 1750 e 6000 U/die, s.c. in 1 o 2 sommin.
Eparinoidi Danaparoid Dermatansolfato	750 U ogni 12 ore s.c. 300 mg ogni 12 ore i.m.
Anticoagulanti orali	Warfarin 5 mg la sera prima dell'intervento e la sera dell'intervento, poi aggiustata per mantenere un INR tra 2,0 e 3,0
Irudina	15 mg ogni 12 ore s.c., iniziando subito prima dell'intervento
Compressione pneumatica intermittente	(Vari tipi di apparecchi)
Calze elastiche a compressione graduata	Da indossare durante l'intervento e nei giorni successivi
Elettrostimolazione muscolare	Durante l'intervento
Filtro cavale	In casi con TVP acuta

## Raccomandazioni

### Chirurgia generale

1. In pazienti a basso rischio, che affrontano un intervento di chirurgia generale di breve durata è sufficiente una deambulazione precoce (raccomandazione di grado C).
2. In pazienti definibili a rischio trombotico moderato, senza un particolare rischio di emorragia, si raccomanda una profilassi con EBD (5000 U ogni 12 ore) o con EBPM a dosi relativamente basse (1750 - 3100 U anti-FXa, ogni 24 ore), iniziando 2-3 ore preoperatoriamente (grado A) per

l'EBD o la sera prima dell'intervento per l'EBPM. In pazienti ad elevato rischio di emorragia, si raccomanda la deambulazione precoce e la compressione pneumatica intermittente o l'uso delle calze elastiche a compressione graduata (grado A).

3. In pazienti definibili ad alto rischio trombotico, si raccomanda l'impiego di EBPM a dosi relativamente elevate (2500-5000 U anti-FXa ogni 24 ore, iniziando la sera prima dell'intervento), oppure di ENF 5000 U ogni 8 ore in associazione con calze elastiche o con compressione pneumatica intermittente (raccomandazioni di grado A e B, rispettivamente). In pazienti selezionati ad alto rischio possono essere usati gli anticoagulanti orali nel periodo postoperatorio (INR 2-3) (grado A). La profilassi farmacologica dovrebbe essere proseguita per almeno 5-7 giorni o più a lungo in caso di pazienti che restano allettati.

#### Chirurgia ortopedica

4. In pazienti sottoposti ad artroprotesi elettiva d'anca, si raccomanda l'impiego di EBPM a dosi relativamente elevate (2500-5000 U anti-FXa ogni 24 ore, iniziando la sera prima o da 12 a 24 ore dopo l'intervento), oppure di ENF a dosi aggiustate per portare l'aPTT ai limiti superiori del range normale (iniziando prima dell'intervento), oppure di warfarin (INR 2.0-3.0, iniziando la sera prima o subito dopo l'intervento) (raccomandazioni di grado A).
5. In pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio, si raccomanda l'impiego di EBPM o anticoagulanti orali (dosi come sopra) o la compressione pneumatica intermittente (raccomandazioni di grado A). In attesa di studi di livello appropriato appare raccomandabile considerare ai fini della profilassi gli interventi minori in artroscopia come interventi a rischio moderato (grado C).
6. La durata ottimale della profilassi farmacologica dopo interventi di artroprotesi d'anca o di ginocchio dovrebbe essere di almeno 7-10 giorni (grado A) ma è ragionevolmente da prolungarsi fino alla completa mobilizzazione. In base a recenti studi di livello I può essere ragionevole una durata di circa 4-5 settimane con una scelta su base individuale valutando il rapporto rischio/beneficio.  
Pur in assenza di studi ad hoc, in caso di fratture delle ossa degli arti inferiori è raccomandata la profilassi antitrombotica con ENF a basse dosi dal momento dell'instaurarsi dell'immobilità per la frattura e per tutta la durata dell'immobilità o della ridotta mobilità
7. Nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'anca per frattura di femore, si raccomanda l'impiego di EBPM a dosi relativamente elevate, o di warfarin con inizio prima o subito dopo l'intervento (raccomandazioni di grado A). Benchè non supportata dai risultati di trials randomizzati, la prassi di somministrare nella fase preoperatoria dosi inferiori di EBPM, allo scopo di ridurre l'entità dell'ematoma post-traumatico, può essere ragionevole (grado C).
8. Nella chirurgia ortopedica ad alto rischio, l'impiego di filtri cavali per la prevenzione primaria del tromboembolismo venoso può essere consigliato solo in caso di emorragia in atto controindicante la somministrazione di anticoagulanti a dose profilattica (grado C).

#### Neurochirurgia elettiva, mielolesione, gravi traumi

9. In pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia intracranica, è raccomandato l'impiego della compressione pneumatica intermittente (con o senza calze elastiche) o dell'Enoxaparina 4000 U ogni 24 ore iniziando il giorno dopo l'intervento (Grado A). L'associazione di mezzi fisici e farmacologici è più efficace. Una valida discriminante può essere rappresentata dalla presenza o



l'assenza di ematoma encefalico post-operatorio alla TAC di controllo. Le calze elastiche da sole sono poco efficaci.

10. In pazienti con lesione midollare acuta associata a paraplegia, si raccomanda l'impiego di EBPM (grado B). Durante la riabilitazione si raccomanda la prosecuzione del trattamento o il passaggio ad anticoagulanti orali (grado C).
11. In pazienti con traumi multipli a rischio di tromboembolismo, si raccomanda l'impiego di EBPM salvo che vi sia un alto rischio emorragico (grado A). In questo caso, può essere considerata la compressione pneumatica intermittente (grado C). In caso di rischio trombotico molto elevato, specie se i pazienti presentano controindicazioni sia al trattamento anticoagulante profilattico che alla CPI, possono essere considerati la sorveglianza con ecodoppler venoso o l'inserimento di un filtro cavale (grado C).

## **PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN GRAVIDANZA**

Il TEV è una causa rara, ma predominante, di morbidità e mortalità durante la gravidanza ed il puerperio. La sua frequenza è stimata tra 1/1.000 ed 1/2.000 gravidanze (Toglia 1996). Tuttavia pochi studi hanno utilizzato metodi diagnostici obiettivi e pertanto il margine d'incertezza resta piuttosto elevato. Contrariamente ad alcuni studi, che avevano indicato nel terzo trimestre il periodo a più alto rischio, nuove indagini prospettiche indicano che il rischio tromboembolico è distribuito equamente durante tutta la gravidanza (Ginsberg 1992, Toglia 1996). Il rischio di malattia tromboembolica venosa è 5-6 volte superiore nelle donne gravide rispetto alle donne non gravide e non puerpere della stessa età (McColl 1997). Il rischio di trombosi ricorrente durante la gravidanza in donne con una storia di pregressa TVP è stimato tra 4% e 15% (Tengborg 1989, Toglia 1996). Un recente studio retrospettivo (McColl 1997) indica un'incidenza di TVP nel periodo perinatale di 0.71 su 1.000 parti, di cui 0.50/1,000 prenatale e 0.21/1,000 puerperale. L'incidenza di EP è risultata di 0.15/1,000 di cui 0.07 prenatali e 0.08 puerperali, ma gli stessi Autori ammettono la probabilità che tali dati siano sottostimati. Tuttavia, un rischio tromboembolico minore rispetto a quanto precedentemente riportato in letteratura potrebbe essere reale e conseguire a cambiamenti nella pratica ostetrica negli ultimi anni, con una crescente attenzione ai problemi del tromboembolismo ed alla loro profilassi. Questa si realizza con l'identificazione dei soggetti con fattori di rischio per TEV e nell'utilizzo di misure di prevenzione.

L'evidente difficoltà di condurre studi prospettici in doppio cieco in gravidanza fa sì che la maggior parte delle indagini pubblicate siano classificabili al IV e V livello, e le raccomandazioni conseguenti risultino di grado C (Tavola 23).

### ***Farmaci antitrombotici in gravidanza e loro effetti collaterali***

I farmaci attualmente disponibili per la prevenzione delle malattie tromboemboliche venose in gravidanza includono le eparine (eparina non frazionata, eparine a basso peso molecolare) e gli anticoagulanti orali (warfarin e acenocumarolo).

### **Complicanze fetali**

I rischi fetali dell'uso materno di anticoagulanti sono essenzialmente due: la teratogenicità e l'emorragia. Studi di coorte retrospettivi ed un'estesa esperienza clinica hanno stabilito che l'ENF è l'anticoagulante di scelta durante la gravidanza perché non attraversa la placenta e non entra nel circolo fetale (Hall 1980, Ginsberg 1989a, Ginsberg 1989b, Ginsberg 1995). Non sono quindi previste complicanze fetali, sebbene sia stato descritto un possibile sanguinamento dalla giunzione utero placentare (Ginsberg 1995). L'alto rischio di morte fetale precedentemente riportato in relazione al trattamento eparinico durante la gravidanza è infatti causato dalla patologia materna di base e non

dall'eparina (Ginsberg 1989b). Al contrario, gli anticoagulanti orali (AO) attraversano la placenta e hanno potenziali rischi sia emorragici sia teratogeni (Hall 1980, Ginsberg 1989b, Ginsberg 1995). L'esposizione a tali farmaci durante il primo trimestre di gravidanza causa malformazioni comprendenti ipoplasia nasale ed anomalie scheletriche, note come embriopatia da warfarin, il cui rischio, da alcuni studi stimato intorno al 5%, è in realtà ignoto (Hall 1980, Wong 1993).

### **Complicanze materne**

Il rischio emorragico legato all'uso di eparina in gravidanza è stato stimato intorno al 2% in uno studio di coorte (livello IV) (Ginsberg 1995), rischio simile a quello nelle donne non gravide e all'uso di warfarin per il trattamento della TVP. Tale rischio può essere controllato purchè si attui un accurato monitoraggio dell'effetto anticoagulante eparinico. Bisogna considerare comunque che la clearance dell'eparina può essere prolungata quando venga somministrata in dosi elevate poco prima del parto (Anderson 1991): l'effetto anticoagulante dell'eparina può infatti persistere sino a 28 ore dall'ultima iniezione sottocute. Per tali motivi è consigliato programmare il parto e sospendere la somministrazione di eparina 24 ore prima dell'induzione.

La terapia a lungo termine con eparina può causare osteoporosi. Il rischio di fratture sintomatiche è molto basso (circa 2%) (Dahlman 1989, 1993). Una riduzione subclinica della densità ossea, determinata radiologicamente, si apprezza in un terzo delle donne che ricevono eparina per più di un mese; l'osteopenia è descritta con dosi di almeno 20,000 UI/die per più di sei mesi; le possibili alterazioni radiologiche sono almeno parzialmente reversibili (Ginsberg 1990). Da ultimo, in meno del 4% delle pazienti trattate con eparina si sviluppa, entro i primi 7-10 giorni dall'inizio della terapia, trombocitopenia eparino indotta (Warkentin 1995)

### **Eparine a basso peso molecolare**

Le EBPM somministrate per via sottocutanea hanno, rispetto all'eparina non frazionata, una maggior biodisponibilità, un'emivita circa doppia ed una relazione dose-risposta più costante. Tali caratteristiche permettono, in alcune indicazioni, una somministrazione monodose quotidiana senza necessità di monitoraggio dell'attività anticoagulante. Inoltre le EBPM hanno un minor rischio di trombocitopenia eparino indotta ed un minor rischio emorragico, probabilmente legato alla maggior semplicità posologica. Il loro impiego in dosi massicce nei ratti non ha dimostrato effetti teratogeni. (Bertoli 1986). Numerosi studi hanno provato che tali molecole non oltrepassano la placenta (Bertoli 1986, Melissari 1992, Schneider 1996, Piercy-Nelson 1997). In base ai risultati di larghi trials clinici in pazienti non in gravidanza, il loro uso si sta diffondendo anche nella pratica ostetrica. Gli studi effettuati nella profilassi del TEV in gravidanza riportano risultati incoraggianti. Ci sono ancora incertezze sul dosaggio da somministrare inizialmente e sulla necessità di aumentare la posologia nella seconda parte della gravidanza.

### **Mezzi di profilassi non farmacologici**

L'impiego di calze elastiche (da sole o in associazione con mezzi farmacologici) può essere conveniente anche nelle gravidanze a rischio tromboembolico (vedi oltre). Meno razionale sembra, visto il tempo di esposizione al rischio, l'impiego di altre misure "fisiche" come la compressione pneumatica intermittente.

### **Profilassi primaria del TEV in gravidanza**

Non esistono studi che indichino la necessità di attuare misure specifiche in gravidanze non complicate. In caso di immobilizzazione prolungata l'uso di calze elastiche può ritenersi razionale, anche se non esistono studi adeguati in proposito. Il parto con taglio cesareo (salvo complicanze) può

ritenersi equiparabile ad un intervento a basso rischio con raccomandazione a mobilitazione precoce ed eventuali calze elastiche. In caso di complicanze con prolungato allettamento, morte intrauterina, obesità, presenza di varici si ritiene corretta una profilassi farmacologica con EBD o EBPM per 7-10 giorni.

### ***Profilassi secondaria del TEV in gravidanza (pazienti con precedente episodio tromboembolico)***

In letteratura viene riportato un rischio tra il 4% ed il 15% di recidiva tromboembolica in corso di gravidanza, in pazienti che non avevano ricevuto alcuna profilassi (Tengborg 1989, Toglia 1996). Un recente studio di coorte (livello IV) riporta una bassissima incidenza di episodi tromboembolici sintomatici in pazienti trattate con EBD (5.000 UI ogni 12 ore) senza necessità di monitorare l'aPTT (Ginsberg 1995). Secondo alcuni Autori non sarebbe neppure necessaria alcuna profilassi (Ginsberg 1989a). Al contrario, altri Autori segnalano la necessità di utilizzare dosi di eparina più elevate, per problemi legati alla farmacodinamica nella donna in gravidanza (Dahlman 1989). Uno studio prospettico suggerisce dosi profilattiche di eparina sottocute aggiustate in modo da mantenere livelli plasmatici di eparina tra 0.08 e 0.15 UI/ml, misurati come attività anti fattore Xa (dosaggio medio 16.400 UI/die) (Dahlman 1989).

Tale dosaggio veniva progressivamente aumentato nel secondo e terzo trimestre, per poi essere ridotto verso il termine della gravidanza: gli Autori riportarono 5 casi di recidiva tromboembolica su 184 donne trattate. Toglia et al. (1996) suggeriscono una profilassi più aggressiva per donne con rischio tromboembolico: eparina sottocute in modo da ottenere un livello di eparina plasmatica di 0.1-0.2 UI/ml per tutta la gravidanza, monitorando periodicamente l'aPTT soprattutto nelle ultime 10 settimane. Se non è possibile tale procedura, si possono somministrare 7,500-10,000 UI sottocute due volte al giorno. Tale strategia presenta un rischio accettabile di sanguinamento ed osteoporosi (Dahlman 1989, Ginsberg 1990). Alternativamente, la profilassi può essere intrapresa solo prima del parto con monitoraggio clinico e con tecniche diagnostiche non invasive (ultrasonografia venosa compressiva e/o pletismografia ad impedenza) durante il resto della gravidanza per donne che hanno un basso rischio o che rifiutano o non tollerano la terapia eparinica sottocute. La somministrazione di eparina va comunque interrotta al momento del parto e viene ripresa 2-3 ore dopo il parto, proseguendo con anticoagulanti orali per 3-4 settimane (Anderson 1991, Toglia 1996). L'uso di EBPM in alternativa all'ENF per via sottocutanea è molto promettente (Hunt 1997).

### ***Travaglio e parto***

È utile istruire la paziente a sospendere la somministrazione di eparina all'inizio di regolari contrazioni uterine; alcuni Autori raccomandano comunque una dose profilattica anche durante il travaglio (Dahlman 1989). Il rischio materno di emorragia durante parto vaginale è minimo. La perdita di sangue durante il parto con taglio cesareo non è significativamente elevata (Wong 1993). Viene ritenuto sicuro lasciare la paziente senza protezione antitrombotica per 6-12 ore nell'immediato periodo pre e post partum. Non esistono indicazioni certe sulla anestesia spinale: alcuni Autori ritengono che questa non sia controindicata se l'aPTT è normale e purché l'ultima dose di eparina sia stata somministrata almeno 6 ore prima della procedura (Toglia 1996).

### ***Gravidanza ed anticoagulante lupico o sindrome da anticorpi antifosfolipidi***

Le donne gravide con anticoagulante lupico o sindrome da anticorpi antifosfolipidi devono essere considerate a rischio sia per trombosi (arteriose e venose) che per perdita fetale. Numerosi studi (di livello II) hanno provato l'efficacia di ASA da sola o in combinazione con prednisone o ENF. Un recente studio controllato randomizzato condotto su 90 donne con anticorpi antifosfolipidi e storia di

aborti ricorrenti indica la superiorità dell'associazione aspirina (75 mg/die) ed ENF sottocute a basse dosi (5.000 UI ogni 12 ore) versus la sola aspirina (71% nascite versus 42%) (Rai 1997). L'uso di corticosteroidi è ovviamente indicato per il trattamento di disordini autoimmuni associati, ma è correlato ad una significativa morbilità materna e fetale (Cowchock 1996).

Le donne in gravidanza con anticorpi antifosfolipidi ed anamnesi positiva per pregresso TEV devono essere candidate all'uso di eparina a dosi terapeutiche (aPTT ratio 1.5-2.5 o livelli di eparina plasmatica 0.2-0.4 UI/ml) ed AO subito dopo il parto (INR 3.0-4.5). Donne con anticorpi antifosfolipidi ed anamnesi silente per TEV possono essere trattate con basse dosi di eparina. In alternativa potrebbe essere adottato un atteggiamento conservativo (sola sorveglianza clinica e strumentale non invasiva) (Ginsberg 1995).

### ***Profilassi in donne con trombofilia ereditaria***

La coesistenza di uno stato trombofilico aumenta, in generale, il rischio tromboembolico del 15-30% (Conard 1990, Finazzi 1994). Sono riportati qui di seguito alcuni dati tratti dalla letteratura (Conard 1990, Finazzi 1994, Bauer 1995, Lane 1996a & 1996b, De Stefano 1996) e le conseguenti raccomandazioni.

### **Deficit di antitrombina III (AT III)**

L'incidenza di complicanze trombotiche durante la gravidanza ed il post partum sembra essere superiore nelle donne con deficit di AT III rispetto ai deficit di proteina C o proteina S (Finazzi 1994), con un rischio stimato, in assenza di profilassi, tra il 31 ed il 44%. Per tale motivo, le donne asintomatiche con deficit di AT III necessitano un'adeguata profilassi antitrombotica per tutta la gravidanza. Lo schema sequenziale di eparina a dosi aggiustate (20,000-25.000UI /die, aPTT ratio 1.3-1.5) nel primo trimestre, AO nel secondo e terzo trimestre (INR 2.0-3.0), nuovamente eparina dalla 37a settimana è risultato sicuro ed efficace. L'uso di concentrati di AT III durante il parto può essere preso in considerazione in casi selezionati.

### **Deficit di proteina C, di proteina S e resistenza alla proteina C attivata**

Il rischio tromboembolico venoso associato a deficit di proteina C o proteina S è stimato intorno al 33% e 17% rispettivamente. Il rischio sembra essere superiore nel post partum in donne con deficit di proteina S (Finazzi 1994). La carenza di proteina C è associata ad una cattiva prognosi ostetrica (ritardo di crescita fetale e pre-eclampsia fulminante).

Il 60% di donne che presentano un primo episodio di trombosi venosa in gravidanza hanno una diagnosi di resistenza alla proteina C attivata (presenza del Fattore V Leiden) (De Stefano 1996); il rischio tromboembolico legato alla presenza di tale alterazione è stimato del 28%. L'esperienza clinica nelle pazienti portatrici di tali alterazioni dell'emostasi di più recente acquisizione è minore rispetto a quelle con deficit di AT III. Tuttavia, nei soggetti eterozigoti per una di queste tre anomalie si ritiene attualmente indicato uno schema di profilassi con dosi fisse di eparina sottocute (7,500 UI ogni 12 ore) o EBPM (4,000 UI ogni 24 ore).

In attesa di studi appropriati, sembra razionale applicare le stesse misure alle donne eterozigoti per la mutazione della protrombina G20210A.

## Tavola 23

## Profilassi e terapia antitrombotica in gravidanza e puerperio: gradi di raccomandazione

Condizione	Raccomandazione	Grado di raccomandazione
Profilassi primaria in caso di allattamento prolungato	Calze elastiche	C
Profilassi primaria in caso di taglio cesareo	Calze elastiche Oppure Eparina calcica s.c. (5000 UI ogni 12 ore) Oppure EBPM s.c. (tra 2000 e 3000 UI ogni 24 ore)	
Profilassi nelle pazienti con pregresso episodio di TEV	Eparina calcica s.c. 5000-7500 UI ogni 12 ore (o EBPM s.c. tra 2000 e 3000 UI ogni 24 ore) per tutta la gravidanza, eventualmente seguita da anticoagulanti orali post-partum per 4-6 sett.	C
Anticorpi anti-fosfolipidi ed aborti ricorrenti	Aspirina più eparina o Aspirina da sola (vedi testo)	B
Stati trombofilici ereditari (carenza di proteina C, proteina S, resistenza alla proteina C attivata, mutazione della protrombina)	Eparina calcica s.c. 5000-7500 UI ogni 12 ore per tutta la gravidanza (o EBPM s.c. tra 2000 e 3000 UI ogni 24 ore), eventualmente seguita da anticoagulanti orali post-partum per 4-6 sett.	C
Carenza congenita di antitrombina	Eparina calcica SC ogni 12 ore monitorando aPTT (da mantenere tra 1.3-1.5 a 6 ore dall'iniezione) nel 1° trimestre, poi anticoagulanti orali nel 2° e 3°, poi eparina al parto. Eventuale impiego al parto di concentrati di antitrombina	C
Pianificazione della gravidanza in donne che assumono anticoagulanti orali sine die	Test di gravidanza frequenti; sostituire anticoagulanti orali con eparina quando positivo	C

s.c. = Sottocute

TEV = tromboembolismo venoso

## **PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN PAZIENTI NON CHIRURGICI**

### ***Considerazioni preliminari***

Studi necroscopici dimostrano che tra i pazienti deceduti in ospedale per embolia polmonare, solo il 25 % era stato sottoposto ad interventi chirurgici recenti. Il rimanente 75% erano pazienti allettati per malattie a carattere medico (Sandler 1989). Nonostante gli studi prospettici sull'incidenza di TVP o EP nei pazienti medici siano di numero minore rispetto agli studi su pazienti chirurgici, l'incidenza delle TVP diagnosticate con metodi obiettivi, in alcune categorie di pazienti (es. pazienti con stroke), risulta a quella riscontrata nei pazienti ortopedici. Ciò non sorprende poichè ambedue i gruppi presentano la stessa quota di fattori di rischio maggiori, quali età, immobilizzazione e danno tessutale. L'incidenza di TVP in altre categorie di pazienti medici (infarto miocardico acuto (IMA), scompenso cardiaco, infezioni broncopolmonari, terapia intensiva), risulta simile a quella dei pazienti chirurgici a rischio moderato (25 % circa).

La mortalità totale nei pazienti ospedalizzati è pari a circa al 10 %, e circa 1 decesso su 10 (1% di tutti i ricoveri) è attribuibile a tromboembolismo (Lindblad 1991; Anderson FA 1992; Nordstrom 1992; Sandler 1989). Da quanto osservato nei gruppi di controllo di alcuni studi randomizzati si può ricavare che la mortalità totale risulta bassa nei pazienti chirurgici (4%), moderata in pazienti di medicina generale, inclusi i pazienti con IMA, (10%, SCATI Group 1989) e alta in pazienti con ictus (19%, Sandercook 1992).

Gli studi randomizzati sulla profilassi della TVP dimostrata con metodi obiettivi in pazienti medici sono molto meno numerosi di quelli condotti in pazienti chirurgici; le malattie internistiche a rischio tromboembolico più studiate sono l'ictus cerebrale e l'infarto del miocardio. I dati disponibili sembrano suggerire che la profilassi con anticoagulanti (generalmente ENF a basse dosi - Collins 1996 - e EBPM), o antiaggreganti (generalmente ASA), abbia dimostrato una riduzione del rischio relativo di incidenza delle TVP nei pazienti medici comparabile alla riduzione osservata nei pazienti chirurgici, ovvero la prevenzione di circa due terzi dei casi di TVP.

Nei pazienti medici non ci sono studi sull'efficacia della profilassi meccanica con calze elastiche a compressione graduata o con compressione pneumatica intermittente, ma non vi sono ragioni per ritenere che tali metodiche siano meno efficaci che nei pazienti chirurgici; sono peraltro necessari ulteriori studi prima di poter emettere una raccomandazione a riguardo. Molto scarsi gli studi sulla profilassi in pazienti non ospedalizzati e ambulatoriali.

Tutti i pazienti di medicina generale dovrebbero essere classificati in base al rischio tromboembolico e una profilassi dovrebbe essere attuata nei pazienti a rischio moderato e alto. (International Consensus Statement of International Union of Angiology – IUA -1997) (Tavole 23 e 24).

### ***Ictus ischemico acuto***

I pazienti con stroke acuto e plegia di un arto inferiore presentano un alto rischio di sviluppare TVP, più frequentemente nell'arto plegico, e sono ad alto rischio di mortalità causata in particolare da EP. Una revisione di 10 studi (Sanderdock 1993) ha confermato che la profilassi con ENF o con EBPM o con un eparinoide, è efficace nel ridurre l'incidenza delle TVP in pazienti con stroke sospetto o dimostrato. Ciascuna di queste terapie è raccomandata nei pazienti con stroke e plegia di un arto inferiore (raccomandazione di grado A, basata su dati di livello I. - Cook 1995).

Va segnalato tuttavia che i risultati di alcuni studi recenti (IST 1997, CAST 1997, The publication Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment – TOAST -

Investigators 1998) depongono per un atteggiamento prudente per quanto riguarda la somministrazione di eparina, tendenzialmente da mantenere a basso dosaggio (5000 U x 2/die), nella fase acuta dell'ictus. È comunque indispensabile escludere emorragie intracraniche, usualmente con TAC precoce, prima di instaurare la profilassi con eparina. Nei pazienti con stroke, analogamente a quanto è emerso da studi sugli antiplateletici in altri pazienti di medicina generale ad alto rischio (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994,) l'aspirina si è dimostrata efficace nella riduzione della TVP (evidenza di livello III sec. Cook, 1995). Sono tuttora in corso ampi trials randomizzati per la verifica dell'efficacia complessiva e dei rischi della profilassi con eparina e/o aspirina nei pazienti con stroke (Sandercook 1993 & 1997).

### **Ictus emorragico**

Ancora più problematica è la prevenzione del tromboembolismo venoso nell'ictus emorragico in cui l'incidenza della trombosi venosa profonda è comparabile a quella dell'ictus ischemico. Una chiara raccomandazione sull'utilizzo di mezzi fisici (compressione pneumatica intermittente e calze elastiche a compressione graduata) viene espressa dalla NIH Consensus Conference del '86 e ribadita dall'International Consensus Statement of International Union of Angiology (1997).

Nei pazienti con stroke emorragico sospetto o dimostrato e nei pazienti in cui il rischio emorragico è rilevante rispetto al beneficio della profilassi con anticoagulanti, sono raccomandati metodi di profilassi meccanica come la compressione pneumatica intermittente o le calze elastiche a compressione graduata (raccomandazione di grado C sec. Cook, 1995, basata su dati estrapolati da studi su pazienti di chirurgia generale e neurochirurgia).

### **Infarto miocardico acuto (IMA)**

I pazienti con IMA, non in terapia trombolitica o antitrombotica (con aspirina o anticoagulanti), presentano un rischio moderato sia di TVP (24%) che di EP sintomatica (2.6 – 6.1%) (Medical Research Council 1969; Drapkin 1972; Veterans Administration Hospital Investigation 1973). Il rischio di TVP aumenta con l'età ed in presenza di scompenso cardiaco (Cairns 1992).

La maggior parte degli studi sull'incidenza della TVP, è stata condotta negli anni '70, prima dell'introduzione della terapia routinaria con aspirina e della trombolisi. Mentre sia l'aspirina che la terapia trombolitica si sono dimostrate efficaci nella riduzione della mortalità (ISIS-2 1988; FTT 1994) e l'aspirina riduce inoltre il reinfarto e lo stroke, non ci sono dati sull'effetto della mobilizzazione precoce sulla riduzione delle TVP.

Nei pazienti ad alto rischio l'aspirina si è dimostrata efficace anche nella prevenzione della TVP e della EP (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994). In assenza di specifiche controindicazioni, l'aspirina dovrebbe essere somministrata rutinariamente nei pazienti con IMA o angina instabile (raccomandazione di grado A sec. Cook 1995).

La terapia con anticoagulanti a dosaggio pieno (eparina e/o warfarin) è indicata in alcuni pazienti con IMA sia nella profilassi della retrombosi coronarica dopo trombolisi, che dell'embolismo da trombo murale (in pazienti con infarto anteriore, severa insufficienza ventricolare sinistra o trombo murale all'esame ecografico, o da fibrillazione atriale) (Cairns 1992). Gli anticoagulanti a piene dosi non associati ad aspirina si sono dimostrati efficaci nella prevenzione del tromboembolismo venoso, mentre non vi sono dati a sostegno dell'effetto aggiuntivo in termini di EP, se associati ad aspirina (tav XXI, XII) (Collins 1996). Secondo tale metaanalisi, la terapia anticoagulante non associata all'aspirina riduce la mortalità del 25% (34 decessi /1000) e delle EP del 49% (18 PE/1000); in associazione con l'aspirina invece, l'eparina riduce la mortalità solo del 6% (5 decessi/1000) e della EP del 25% (1 PE

/1000). Il regime combinato è associato ad un numero maggiore di eventi emorragici (3 su 1000; P< 0.0001)

La compressione pneumatica intermittente e/o le calze elastiche a compressione graduata sono raccomandate nei pazienti con IMA, con controindicazione alla terapia anticoagulante per emorragia in atto o ad alto rischio emorragico. (raccomandazione di grado C\*, basata su dati estrapolati da studi su pazienti chirurgici).

È a tutt'oggi esigua l'entità dei lavori di efficacia e sicurezza delle EBPM su pazienti con IMA acuto, per cui non è possibile esprimere raccomandazioni. Sono necessari ulteriori studi sia per le varie eparine versus placebo, sia versus aspirina (Mismetti 1998).

### **Trombofilie**

Non vi sono ancora elementi di valutazione sulla profilassi primaria nei pazienti asintomatici con trombofilie congenite, ma tali soggetti dovrebbero essere protetti in caso di interventi chirurgici o di altre condizioni associate ad incremento del rischio trombotico.

### **Trombofilia e anticoncezionali**

Gli anticoncezionali estroprogestinici sono controindicati sulla base degli studi epidemiologici che hanno evidenziato la correlazione tra contraccettivi orali e tromboembolismo (Vessey 1973; Sagar 1976; Vessey 1986; Gallus 1973), almeno per quanto riguarda la carenza di ATIII, prot. C e la APC Resistance (Pabinger 1994; Vandebroucke 1994). Anticoncezionali composti di etilestradiolo a basso dosaggio (max 30 mcg) e di un progestinico di terza generazione (gestodene o desogestrel), sono anch'essi associati a trombosi (WHO Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception 1995)

Un grande studio patrocinato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (Spitzer 1996) ha confermato l'incremento del rischio tromboembolico in donne che utilizzavano contraccettivi orali (CO) di terza generazione e l'interazione tra questi e la mutazione genica del fattore V.

Per minimizzare il rischio tromboembolico sembra ragionevole sospendere i contraccettivi orali almeno un mese prima di un intervento chirurgico in elezione, e considerare una profilassi antitrombotica in caso di traumi rilevanti, ipomobilità prolungata, o in caso di procedura chirurgica d'urgenza. Uno screening generalizzato per tutte le donne che intendono assumere contraccettivi orali non è praticabile sia in ordine a considerazioni epidemiologiche (rischio assoluto basso), sia in relazione a considerazioni economiche. Uno screening per le condizioni trombofiliche congenite principali (antitrombina, proteina C, proteina S, Resistenza alla proteina C attivata e Fatt. II mutante) è raccomandabile in donne con storia personale o familiare di tromboembolismo venoso (Bridey 1995)

### **Terapia ormonale sostitutiva**

La terapia ormonale sostitutiva in post menopausa presenta importanti differenze rispetto al trattamento estroprogestinico somministrato per la contraccezione; sono da tener presente: la diversità tra l'etinilestradiolo e gli estrogeni impiegati per la terapia sostitutiva (estrogeni equini, estradiolo), la potenza di gran lunga inferiore di questi ultimi alle dosi utilizzate ed inoltre il fatto che la terapia ormonale in questi soggetti è per definizione sostitutiva e non aggiuntiva.

In ordine al rischio tromboembolico, una serie di studi epidemiologici caso-controllo ha dimostrato che la terapia ormonale sostitutiva post menopausale si associa ad un modesto incremento di rischio tromboembolico venoso, smentendo i risultati di studi precedenti. Nella scelta a favore o contro l'impiego della terapia ormonale sostitutiva è necessario considerare il bilancio tra gli effetti favorevoli sulla morbilità e mortalità coronarica e sull'incremento di massa ossea, e quelli sfavorevoli relativi all'incremento di rischio di carcinoma mammario in caso di familiarità per tale neoplasia o in caso di



mastopatia fibrocistica e l'incremento di rischio di trombosi venosa in caso di storia familiare o personale di tromboembolismo venoso.

### ***Pazienti con neoplasie***

In corso di neoplasie sono riportati disordini tromboembolici quali trombosi venose e arteriose, tromboflebiti migranti, embolia polmonare, endocardite trombotica non batterica, coagulazione intravascolare disseminata. I possibili meccanismi coinvolti nella attivazione della coagulazione in corso di neoplasia, anche occulta, vengono generalmente distinti in fattori generali connessi alla reattività dell'ospite (proteine della fase acuta, abnorme metabolismo proteico, neo vascolarizzazione, necrosi, alterazioni emodinamiche) e fattori specifici quali l'attività procoagulante espressa dalle cellule tumorali e dai macrofagi. Oltre alle tromboplastine tessutali espresse dalla maggior parte delle neoplasie e dalle cellule leucemiche, il cancer procoagulant, una proteasi ad azione attivatrice del fattore X, la cui attività procoagulante sembra Vit. K dipendente, sembra coinvolta nelle trombofilie paraneoplastiche e rappresentare un segno precoce di ripresa evolutiva della malattia.

Il tromboembolismo venoso può rappresentare sia la prima manifestazione di una neoplasia occulta, sia la complicanza di una neoplasia già diagnosticata. Da una revisione di alcuni studi (Aderka, 1986; Prandoni 1992b; Monreal 1991; Bastounis 1996) è possibile affermare che il 10% di pazienti con trombosi venosa sia idiopatica, insorta cioè in assenza di condizioni a rischio identificabili, sia associata a condizione conosciuta di rischio transitorio, è affetto da cancro. Nelle trombosi venose in corso di neoplasia già diagnosticata devono essere incluse le trombosi venose post chirurgiche, le trombosi venose indotte dalla chemioterapia, e le trombosi venosa complicanti l'inserzione di un catetere venoso a permanenza (Agnelli 1997).

La riduzione del rischio trombotico esige misure di profilassi, quali ENF a basse dosi, EBPM a basse dosi, o mezzi fisici di prevenzione nei pazienti neoplastici allettati per qualsiasi motivo o se sottoposti a procedure chirurgiche (Clagett 1995).

### ***Tromboembolismo venoso e chemioterapia***

Studi prospettici e retrospettivi hanno evidenziato l'incremento del rischio tromboembolico associato alla chemio e/o ormonoterapia in pazienti neoplastici (Levine 1988, Saphner 1991). Il problema della profilassi a lungo termine nei pazienti neoplastici in terapia chemioterapica è complesso; tra i pochi studi che hanno valutato metodi di profilassi antitrombotica a lungo termine vi è quello condotto da Levine (1994b), con bassi dosi di warfarin (range 1.3 – 1.9), versus placebo. L'efficacia del warfarin a basse dosi è stata espressa dalla incidenza di eventi trombotici, maggiore nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattati, la sicurezza dalla percentuale di complicanze sovrapponibile nei due gruppi. Tale regime di profilassi merita ulteriori studi.

### ***Tromboembolismo e cateterismo venoso a permanenza***

Una maggiore incidenza di trombosi venosa profonda degli arti superiori è stata documentata con flebografia in seguito a inserzione di catetere venoso a permanenza nei pazienti neoplastici (Lokich 1983). Studi randomizzati controllati hanno dimostrato la riduzione della prevalenza di trombosi venose conseguenti all'inserzione di cateterismo venoso a permanenza, con 1 mg / die di warfarin (Bern 1986 & 1990). Uno studio del '96 con una EBPM (dalteparina) somministrata a 2500 UI/24h per 90 giorni ne ha dimostrato l'efficacia nella riduzione delle trombosi dell'arto superiore da accesso venoso (Monreal 1996).

A proposito delle EBPM, da alcuni studi sulla mortalità di pazienti neoplastici trattati con tali eparine (Green 1992) sta emergendo la possibile azione inibitoria di tali sostanze sulla crescita tumorale, non riscontrabile nella eparina non frazionata.

### **Altri pazienti di medicina generale**

In tale gruppo vengono inclusi pazienti ospedalizzati allettati, con scompenso cardiaco, processi broncopneumonici severi, malattia infiammatoria intestinale, condizioni critiche in pazienti di terapia intensiva, così come pazienti con plegia acuta degli arti (tipo sindrome di Guillan Barré), chetoacidosi o coma diabetico, sindrome nefrosica, osteomieliti, con pregressa TVP o EP, trombofilia primaria o acquisita (deficit ATIII, Prot. C. o Prot.S, APCR, LAC, policitemia, malattie mieloproliferative, omocisteinemia, connettiviti, m. di Behçet) (Gallus 1973, Belch 1981; Cade 1982, Neuhaus 1978, Halkin 1982, Kierkegaard 1987, Ibarra-Perez C. 1988, Hirsch 1995 & 1996).

La profilassi con EBD può essere raccomandata in pazienti con scompenso cardiaco, processi broncopneumonici, e pazienti in terapia intensiva (Gallus 1973, Belch 1981; Cade 1982) (TAV. 24) (raccomandazione di grado A, basata su trials di piccole dimensioni di livello I). Tale profilassi è altresì raccomandata in pazienti con i fattori di rischio aggiuntivi. (raccomandazione di grado C, basata su dati estrapolati da trials su altri gruppi di pazienti) (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994; Wells 1994). Le EBPM e un eparinoide hanno dimostrato pari efficacia e sicurezza della ENF (Haremborg 1990 & 1996). Un recente studio multicentrico controllato ha dimostrato l'efficacia profilattica di una dose più elevata di EBPM (Enoxaparina 4000 U), ma non di quella più bassa (2000 U), in pazienti di medicina generale affetti da condizioni patologiche acute (Samama 1999).

Sebbene con l'età aumenti il rischio di tromboembolismo venoso, l'età superiore ai 65 anni non costituisce di per sé una condizione sufficiente a giustificare una profilassi routinaria, in assenza di altri fattori di rischio.(Dahan 1986).

Recenti analisi retrospettive (Dunkaman 1993) di ampi trials sul trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca congestizia hanno dimostrato una incidenza relativamente bassa di eventi tromboembolici clinicamente rilevanti (2-3% di pazienti /anno), per cui non sembra indicata una terapia anticoagulante cronica, gravata da un rischio di eventi emorragici maggiori pari al 2-3% all'anno, per la prevenzione del tromboembolismo venoso in tali pazienti.

Studi condotti su pazienti con trombocitosi (Teofili 1992), consentono di affermare che la trombocitosi secondaria non sembra associata ad un aumento di rischio tromboembolico, mentre un aumento di rischio tromboembolico è prevedibile nelle trombocitemie essenziali o associate ad altra malattia mieloproliferativa e che tale rischio non mostra una chiara correlazione con la piastrinemia, mentre aumenta significativamente oltre i 60 anni o in casi di precedenti trombotici.

Non vi sono segnalazioni circa la condotta da tenere in presenza di soggetti in condizioni a rischio generico ambientale, se non quanto riportato relativamente al rischio elevato di tromboembolismo venoso in corso di lunghe tratte aeree ("economy class" syndrome) (Nissen 1997). Tutti i soggetti con storia positiva o con fattori di rischio per tromboembolismo che intendono effettuare un lungo viaggio aereo dovrebbero essere informati del rischio potenziale e dovrebbero essere istruiti ad adottare calze elastiche compressive, alzarsi frequentemente e bere liquidi durante il volo.

### **Raccomandazioni**

#### **1. Ictus ischemico acuto**

È opportuno un atteggiamento prudente per quanto riguarda la somministrazione di eparina nella fase acuta dell'ictus. È comunque indispensabile escludere emorragie intracraniche, usualmente con TAC precoce, prima di instaurare la profilassi con eparina. Nei pazienti con stroke l'aspirina si è dimostrata efficace nella riduzione della TVP (evidenza di livello III).

2. Ictus emorragico

La prevenzione del tromboembolismo venoso è ancora problematica. Nei pazienti con stroke emorragico sospetto o dimostrato sono raccomandati metodi di profilassi meccanica (compressione pneumatica intermittente e/o calze elastiche a compressione graduata).

3. Infarto miocardico acuto

La TAO è efficace nella prevenzione del tromboembolismo venoso. L'aspirina è efficace anche nella prevenzione della TVP/EP nei pazienti ad alto rischio. La compressione pneumatica intermittente e/o le calze elastiche a compressione graduata sono raccomandate nei pazienti con controindicazione alla terapia anticoagulante

4. Trombofilia e anticoncezionali

Si raccomanda di sospendere i contraccettivi orali almeno un mese prima di un intervento chirurgico in elezione, e considerare una profilassi antitrombotica in caso di traumi rilevanti, o ipomobilità prolungata, o in caso di procedura chirurgica d'urgenza. Uno screening generalizzato per tutte le donne che intendono assumere contraccettivi orali non è praticabile. Uno screening per le condizioni trombofiliche congenite principali è raccomandabile in donne con storia personale o familiare di tromboembolismo venoso.

5. Terapia Ormonale Sostitutiva

È necessario considerare il bilancio tra gli effetti favorevoli sulla morbilità e mortalità coronarica e sull'incremento di massa ossea, rispetto a quelli sfavorevoli relativi all'incremento di rischio di carcinoma mammario e di trombosi venosa (in caso di storia familiare o personale di tromboembolismo venoso)

6. Pazienti con neoplasie

Sono consigliabili misure di profilassi (ENF a basse dosi, EBPM, o mezzi fisici di prevenzione) nei pazienti neoplastici allettati per qualsiasi motivo o sottoposti a procedure chirurgiche.

7. Pazienti di medicina generale

La profilassi con basse dosi di ENF è raccomandata in pazienti con scompenso cardiaco, processi broncopneumonici, e pazienti di terapia intensiva, o in pazienti di medicina generale con fattori di rischio aggiuntivi. La profilassi con EBPM (a dosi più elevate) è consigliabile in pazienti con affezioni acute.

## Tavola 24

Rischio tromboembolico in pazienti medici  
(da “Thromboembolic Risk Factors - THRIFT - Consensus group”)

### GRADO DI RISCHIO

#### ALTO

Malattia medica maggiore con trombofilia o storia di tromboembolismo venoso  
Plegia degli arti inferiori (paraplegia, ictus emiplegico)

#### MODERATO

Malattie mediche maggiori: patologia cardiaca o polmonare, neoplasie, malattia infiammatoria intestinale  
Malattie mediche minori associate a trombofilia o storia di tromboembolia

#### BASSO

Malattie mediche minori

## Tavola 25

Categorie di rischio secondo fattori di rischio clinici in pazienti medici (IUA, 1997)

Categoria di rischio	Fattori di rischio
Alto	Stroke Età > 70 Scompenso cardiaco congestizio Shock Storia di TVP – PE Trombofilia
Moderato	Paziente immobilizzato con patologia attiva Scompenso cardiaco
Basso	Malattie mediche minori

N.B. Secondo lo studio Medenox (Samama 1999) l'incidenza di tromboembolie venose in pazienti medici considerati ad alto rischio e non sottoposti a profilassi è stata di circa il 16%, molto più bassa cioè di quanto si registra in pazienti sottoposti a chirurgia ad alto rischio.

## BIBLIOGRAFIA

- Abdool-Carrim T, Adler H, Becker P et al. (1997) The cost and benefit of prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip replacement. *DVT/PE Prophylaxis Consensus Forum. S Afr Med J* 87: 594-600.
- Abu Rahma AF, Sadler D, Stuart P et al. (1991) Conventional versus thrombolytic therapy in spontaneous (effort) axillary-subclavian vein thrombosis. *Am J Surg* 161: 459-65.
- Abu Rahma A, Powell M, Robinson PA (1996) Prospective study of safety of lower extremity phlebography with non-ionic contrast medium. *Am J Surg* 171: 255-8.
- Adelman B, Sobel M, Fujimura T et al. (1989) Heparin-associated thrombocytopenia: observations on the mechanism of platelet aggregation. *J Lab Clin Med* 113: 204-10.
- Adelman MA, Stone DH, Riles TS et al. (1997) A multidisciplinary approach to the treatment of Paget-Schroetter syndrome. *Ann Vasc Surg* 11: 149-54.
- Aderka D, Brown A et al. (1986) Idiopathic deep venous thrombosis in an apparent healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 57: 1846-9.
- Agnelli G, Volpato P, Radicchia S et al. (1992a) Detection of asymptomatic deep vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography in hip surgery patients. *Thromb Haemost* 68: 257-60.
- Agnelli GC (1997) Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thromb Haemost* 78: 117-20.
- Agnelli G, Brambilla G, Buoncrisiani P et al. (1998) Enoxaparin plus compression stockings versus compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism in elective neurosurgery. *N Engl J Med* 339: 80-5.
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG (1999) Three-months compared with one-year of oral anticoagulant treatment after a first idiopathic deep vein thrombosis: the Warfarin Optimal Duration Italian Trial (WODIT). *Thromb Haemost (Suppl)* August: 684-5.
- Albrechtsson U, Olsson CG (1976) Thrombotic side-effects of lower limb phlebography. *Lancet* 1: 723-4.
- Albrechtsson U, Olsson CG (1979) Thrombosis following phlebography. A comparison of two contrast media. *Cardiovasc Radiol* 2: 9-14.
- Allan A, Williams JT, Bolton JP et al. (1983) The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 70: 172-4.
- Amendola MA, King LR, Pollack HM (1990) Staging of renal carcinoma using magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla. *Cancer* 66: 40-4.
- Amiral J, Bridey F, Dreyfus M et al. (1992) Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 68: 95-6.
- Amiral J, Lormeau JC, Marfaing-Koka A et al. (1997) Absence of cross-reactivity of SR90107/ORG31540 pentasaccharide with antibodies to heparin-PF4 complexes developed in HIT. *Blood Coagul Fibrinolysis* 8: 114-7.
- Anand SS, Wells PS, Hunt D et al. (1998) Does this patient have deep vein thrombosis? [published errata appear in *JAMA* 279: 1614 and 280: 328] [see comments] *JAMA* 279: 1094-9.
- Anderson DR, Ginsberg JS, Burrows R et al. (1991) Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: a need for concern at the time of delivery. *Thromb Haemost* 65: 248-50.
- Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN et al. (1993) Efficacy and cost of low molecular weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 119: 1105-12.
- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. (1992) The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 152: 1660-4.
- Anonymous (1997) Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guideline according to scientific evidence). *Int Angiol* 16: 3-38.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy- III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 308: 235-46.

- Arnolt RD, Grollman JH, Games AS (1979) The heparin flush: an aid in preventing post-venography thrombophlebitis. *Radiology* 130: 249-55.
- Aronen HJ, Svedstrom E, Yriana J et al. (1994) Compression sonography in the diagnosis of deep venous thrombosis of the leg. *Ann Med* 26: 377- 80.
- Ascer E, Lolesen E, Pollina RM et al. (1995) Preliminary results of a non-operative approach to saphena femoral junction thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 22: 616-21.
- Athanasoulis CA (1993) Complications of vena cava filters. *Radiology* 188: 614-5.
- Atri M, Herba MJ, Reinhold C et al. (1996) Accuracy of sonography in the evaluation of calf deep vein thrombosis in both postoperative surveillance and symptomatic patients. *Am J Roentgenol* 166: 1361-7.
- Bailey J et al. (1991) Prospective randomized trial of sequential compression devices vs low-dose warfarin for deep venous thrombosis prophylaxis in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 6: S29-S35.
- Baldt MM, Zontsich T, Stumpflen A et al. (1996) Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. *Radiology* 200: 423-8.
- Barnes RW, Wu KK, Hoak JC (1975) Fallibility of the clinical diagnosis of venous thrombosis. *JAMA* 234: 605-7.
- Barnett HG, Clifford JR, Lewellyn RC (1977) Safety of mini-dose heparin administration for neurosurgical patients. *J Neurosurg* 47: 27-30.
- Barsotti J, Gruel Y, Rosset P et al. (1990) Comparative double blind study of two dosage regimens of low molecular weight heparin in elderly patients with a fracture of the head of the femur. *J Orthop Trauma* 4: 371-5.
- Bastounis EA, Karyiannakis AJ et al. (1996) The incidence of occult cancer in-patients with deep venous thrombosis: a prospective study. *J Int Med* 239: 153-6.
- Basu D, Gallus A, Hirsh J et al. (1972) A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 287: 324-7.
- Bauer KA (1995) Management of patients with hereditary defects predisposing to thrombosis including pregnant women. *Thromb Haemost* 74: 94-100.
- Baumgarten I, Braunschweig M, Triller J et al. (1998) Power-based colour coded duplex sonography for evaluation of calf veins. *Int Angiol* 17: 43-8.
- Becker DM, Philbrick JT, Selby JB (1992) Inferior vena cava filters: indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 152: 1985-94.
- Becker D, Gunter E, Strauss R et al. (1997) Color Doppler imaging versus phlebography in the diagnosis of deep leg and pelvic vein thrombosis. *J Ultrasound Med* 16: 31-7.
- Belch JJ, Lowe GDO, Ward AG et al. (1981) Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 26: 115-7.
- Benedict KT, Wheeler HB, Patwardhan NA (1977) Impedance plethysmography: correlation with contrast venography. *Radiology* 125: 695-9.
- Bentley PG, Kakkar VV, Scully MF et al. (1980) An objective study of alternative methods of heparin administration. *Thromb Res* 18: 177-87.
- Bergan JJ. (1991) Surgical management of acute superficial and deep femoral venous thrombosis. In: Ernst CB , Stanley JC, editors. *Current therapy in vascular surgery*. Philadelphia: B.C. Decker Inc 972-4.
- Bergqvist D, Burmark US, Frisell J et al. (1986) Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicenter trial on prevention of post-operative thrombosis. *Br J Surg* 73: 204-8.
- Bergqvist D, Kettunen K, Fradlin H et al. (1991) Thromboprophylaxis in patients with hip fracture: a prospective randomized comparative study between ORG 10172 and Dextran 70. *Surg* 109: 617-22.
- Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T (1993) Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Semin Thromb Hemost* 19: 147-51.

- Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA et al. (1995) Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Brit J Surg* 82: 496-501.
- Bergqvist D, Benoni G, Björgell O et al. (1996) Low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 335: 696-700.
- Bern MM, Bothe A Jr, Bistrian B et al. (1986) Prophylaxis against central vein thrombosis with low dose warfarin. *Surgery* 99: 216-21.
- Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR (1990) Very low dose of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters; a randomised prospective trial. *Ann Intern Med* 112: 423-8.
- Bernardi E, Prandoni P, Lensing AWA et al. (1998) Simplified compression ultrasound strategy for the diagnostic management of patients with clinically suspected venous thrombosis. *Br Med J* 317: 1037-40.
- Bertoli D, Borelli G (1986) Peri and postnatal, teratology and reproductive studies of low molecular heparin in pregnancy. *Drug Research* 36: 1260-3.
- Bettmann MA, Paulin S (1977) Leg phlebography: the incidence, nature and modification of undesirable effects. *Radiology* 122: 101-4.
- Bettmann MA, Salzman EW (1980) Reduction of venous thrombosis complicating phlebography. *Am J Roentgenol* 134:1169-73.
- Bettman MA, Steinberg I (1983) The superior vena cava. In: Abrams' *Angiography. "Vascular and Interventional Radiology"* 3rd Edition Vol 1 Pagg. 923-38. Little and Brown & Co, Boston.
- Bettmann MA, Robbins A, Braun SD et al. (1987) Contrast venography of the leg: diagnostic efficacy, tolerance, and complication rates with ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 165: 113-6.
- Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL et al. (1998) The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients with suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 128: 1-7.
- Blumemberg RM, Barton E, Gelfand ML (1998) Occult deep vein thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 27: 338-43.
- Boers GHJ (1997) Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. a review of evidence and relevance. *Thromb Haemost* 78: 520-2.
- Boneu B (1993) An international multicentre study: Clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery: report of the International Clivarin Assessment Group. *Blood Coagul Fibrinol* 4: S21-S22.
- Borg JY, Levesque H, Cailleux N et al. (1997) Rapid quantitative d-dimer assay and clinical evaluation for the diagnosis of clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 77: 602-3.
- Bounameaux H, Banga JD, Bluhmki E et al. (1992) Double-blind randomized comparison of systemic continuous infusion of 0.25 versus 0.50 mg/kg/24 h of alteplase over 3 to 7 days of treatment of deep venous thrombosis in heparinized patients: results of the European Thrombolysis with rt-PA in venous Thrombosis Trial (ETTT). *Thromb Haemost* 67: 306-9.
- Bounameaux H, De Moerloose P, Perrier A (1994) Plasma measurement of d-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism - an overview. *Thromb Haemost* 71: 1-6.
- Bovyn G, Gory P, Reynaud P et al. (1997) The Tempofilter: a multicenter study of a new temporary caval filter implantable for up to six weeks. *Ann Vasc Surg* 11: 520-8.
- Bradley MJ, Spencer PA, Alexander L et al. (1993) Colour flow mapping in the diagnosis of the calf deep vein thrombosis. *Clin Radiol* 47: 399-402.
- Brakker A, Kuiper J (1988) The influence of compressive stockings on the hemodynamics in the lower limbs. *Phlebology* 3: 147-53.
- Brandjes DPM, Heijboer H, Büller HR et al. (1992) Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 327: 1485-9.
- Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H et al. (1997) Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 349: 759-62.

- Brenner B, Pery M, Lanir N et al. (1995) Application of a bedside whole blood D-dimer assay in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinol* 6: 219-22.
- Bridey F, Wolff M et al. (1995) Fatal cerebral venous sinus thrombosis associated with the Factor V Leiden mutation and the use of oral contraceptive. *Thromb Haemost* 74: 1382.
- Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M et al. (1993) Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 119: 104-9.
- Broekmans AW, Loeliger EA (1982) Therapeutic control of anticoagulant treatment. *Br Med J* 284: 1330-1.
- Browse NL, Clemenson G, Croft DN (1972) Fibrinogen-detectable thrombosis in the legs and pulmonary embolism. *Br Med J* 1: 603-4.
- Browse NL, Burnard KG, Thomas ML (1993) Malattie delle vene – patologia, diagnosi e trattamento. *Momento Medico* ed, Salerno. Vol 2 – Cap. 18: 521-61.
- Buller HR, Lensing AWA, Hirsh J et al. (1991) Deep vein thrombosis: new non-invasive diagnostic tests. *Thromb Haemost* 66: 133-7.
- Cade JF (1982) High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 10:448-50.
- Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF et al. (1991) Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 63: 385-90.
- Cairns JA, Hirsh J, Lewis HD et al. (1992) Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 102: S456-S481.
- CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group (1997) CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 349: 1641-9.
- Catalano C, Pavone P, Laghi A et al. (1997) Role of MR venography in the evaluation of deep venous thrombosis. *Acta Radiol* 38: 907-12.
- Cattaneo M (1997) Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombotic disease. *Int J Clin Lab Res* 27: 139-44.
- Cavanna L, Civaldi G, Vallisa D (1998) Ultrasound image of massive inferior vena cava thrombosis causing asymptomatic subclinical disseminated intravascular coagulation. *Haematologica* 83: 1041-2.
- Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F (1978) Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 49: 378-81.
- Chacek S, MacGregor-Gooch J, Halabe-Cherem J et al. (1998) Pyoderma gangrenosum and extensive caval thrombosis associated with the antiphospholipid syndrome—a case report. *Angiology* 49: 157-60.
- Chang R, Horne MK, Mayo DJ (1996) Pulse-spray treatment of subclavian and jugular venous thrombi with recombinant tissue plasminogen activator. *J Vasc Interv Radiol* 7: 845-51.
- Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL et al. (1996) Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 24: 745-9.
- Clagett GP, Reisch JS (1988) Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 208: 227-40.
- Clagett GP, Anderson FA, Levine MN et al. (1995) Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 108: S312-S334.
- Clarke CS, Harlin SA (1999) Puerperal ovarian vein thrombosis with extension into the vena cava, *Am Surg* 65: 147-50.
- Clong BH, Fawaz I, Chesterman CN et al. (1989) Heparin-induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin-dependent antibody with platelets. *Br J Haematol* 73: 235-40.
- Coe NP, Collins REC, Klein LA et al. (1978) Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery* 83: 230-4.
- Cogo A, Lensing AWA, Prandoni P et al. (1993a) Comparison of real-time b-mode ultrasonography and doppler ultrasound with contrast venography in the diagnosis of venous thrombosis in symptomatic outpatients. *Thromb Haemost* 70: 404-7.



- Cogo A, Lensing AW, Prandoni P et al. (1993b) Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 153: 2777-80.
- Cogo A, Lensing AWA, Koopman MM et al. (1998) Compression ultrasound for diagnostic management of patients with clinically suspected deep-vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 316: 17-20.
- Cohen GS, Braunstein L, Ball DS et al. (1996) Effort thrombosis; effective treatment with vascular stent after unrelieved venous stenosis following a surgical release procedure. *Cardiovasc Intervent Radiol* 19: 37-9.
- Cohen JR, Tenenbaum N, Citron M. (1991) Greenfield filter as primary therapy for deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism in patients with cancer. *Surgery* 109: 12-5.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al. (1988) Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 318: 1162-73.
- Collins R, MacMahon S, Flather M et al. (1996) Clinical effects of anticoagulants in acute myocardial infarction; a systemic overview of the randomised trials. *Br Med J* 313: 652-9.
- Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA et al. (1994) Use of Enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. *J Bone Joint Surg Am* 76: 3-14.
- Colwell CW, Spiro E, Trowbridge AA et al. (1995) Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. Enoxaparin Clinical Trial group. *Clin Orthop* 321: 19-27.
- Common HH, Seaman AJ, Roesch J et al. (1976) Deep vein thrombosis treated with streptokinase or heparin. *Angiology* 27: 645-54.
- Conard J, Horellou MH, Van Dreden P et al. (1990) Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 63: 319-20.
- Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et al. (1995) Clinical recommendations using levels of evidence for antithrombotic agents. *Chest* 108: S227-S230.
- Cools FJ, Kockx MM, Boechxstaens GE et al. (1996) Primary systemic amyloidosis complicated by massive thrombosis. *Chest* 110: 282-4.
- Coon WW (1974) Operative therapy of venous thromboembolism. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 43: 71-5.
- Cope LH (1992) Case Report: deep venous thrombosis following iopamidol venography. *Clinical Radiology* 45: 44-5.
- Corrigan TP, Fossard DP, Spindler J et al. (1974) Phlebography in the management of pulmonary embolism. *Br J Surg* 61: 484-8.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P et al. (1993) Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulant clinic. *Thromb Haemost* 69: 316-20.
- Cowchock S (1996) Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 5: 467-72.
- Cranley JJ, Canos AJ, Sull WJ (1976) The diagnosis of deep venous thrombosis: fallibility of clinical symptoms and signs. *Arch Surg* 111: 34-6.
- Crippa L, Ravasi F, D'Angelo SV et al. (1995) Diagnostic value of compression ultrasonography and fibrinogen-related parameters for the detection of postoperative deep vein thrombosis following elective hip replacement: a pilot study. *Thromb Haemost* 74: 1235-9.
- Cronan JJ, Leen V (1989) Recurrent deep venous thrombosis: limitations of US. *Radiology* 170: 739-42.
- Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J et al. (1991) A standard heparin normogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 151: 333-7.
- Cuppini S, Cattelan AM, Casara D et al. (1991) Occult pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Ann Ital Med Int* 6: 1-5.
- D'Angelo A, D'Alessandro G, Tomassini L (1996) Evaluation of a new rapid quantitative d-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 75: 412-6.

- Dahal OE, Aspelin T, Arnesen H et al. (1995) Increased activation of coagulation and formation of late deep vein thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res* 74: 299-306.
- Dahal OE, Andreassen G, Aspelin T et al. (1997) Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery – results of a double-blind prospective, randomised placebo-controlled study with Dalteparin. *Thromb Haemost* 77: 26-31.
- Dahan R, Houlbert D, Caulin C et al. (1986) Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 16: 159-64.
- Dahlman TC, Hellgren MSE, Blomback M (1989) Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentration in plasma. *Am J Obstet Gynecol* 161: 420-5.
- Dahlman TC (1993) Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1265-70.
- Dale S, Gogstad GO, Brosstad F et al. (1994) Comparison of three D-Dimer assays for the diagnosis of DVT: ELISA, Latex and an immunofiltration assay (Nycocard D-Dimer). *Thromb Haemost* 71: 270-4.
- Das SK, Cohen AT, Edmonson RA et al. (1996) Low molecular weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism. A randomised trial. *World J Surg* 20: 521-7.
- Davidson BL, Elliott CG, Lensing AW (1992) Low accuracy of color Doppler ultrasound in the detection of proximal leg vein thrombosis in asymptomatic high risk, patients. *Ann Intern Med* 117: 735-8.
- Davis FM, Quince M, Laurenson VG (1980) Deep vein thrombosis and anaesthetic technique in emergency hip surgery. *Br Med J* 281: 1528-9.
- De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM (1996) Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 87: 3531-44.
- De Valois JC, Van Schaik CC, Verzijlbergen F et al. (1990) Contrast venography: from gold standard to “golden back-up” in clinically suspected deep vein thrombosis. *Eur J.Radiol* 11: 131-7.
- Dechavanne M, Ville D, Berruyer M et al. (1989) Randomized trial of a low molecular weight heparin (Kabi 2165) versus adjusted dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep-vein thrombosis after elective hip surgery. *Haemostasis* 19: 5-12.
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al. (1998) A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 338: 409-15.
- Dedden P, Chang B, Nagel D (1997) Pharmacy-managed program for home treatment of deep vein thrombosis with enoxaparin. *Am J Health Syst Pharm* 54: 1968-72.
- Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS et al. (1998) Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 158: 47-50.
- Dolovich L, Ginsberg JS (1997) Low molecular weight heparins in the treatment of venous thromboembolism; an updated meta-analysis. *Vessels* 3: 4-11.
- Dorfman GS, Cronan JJ, Tupper TB et al. (1987) Occult pulmonary embolism :a common occurrence in deep venous thrombosis. *Am J Roentgenol* 148: 263-6.
- Doyle DJ, Turpie AGG, Hirsh J et al. (1987) Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 107: 441-5.
- Drapkin A, Merskey C (1972) Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. Relation of therapeutic benefit to patient’s age, sex and severity of infarction. *JAMA* 222: 541-8.
- Drummond M, Aristides M, Davies L et al. (1994) Economic evaluation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Brit J Surg* 81: 1974-6.
- Druy EM, Trout HH III, Giordano JM et al. (1985) Lytic therapy in the treatment of axillary and subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2: 821-7.
- Dunkaman WB, Johnson GR et al. (1993) Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. *Circulation* 87 (suppl VI): 94-101.

- Eklof BO (1994) The value of thrombectomy. In: Bergqvist D, Comerota AJ, Nicolaides AN, Scurr JH. (eds) Prevention of venous thromboembolism. Med-Orion Pub Co London pp.357-71.
- Elias A, Le Corff G, Bouvier JL et al. (1987) Value of real-time B-mode ultrasound imaging in the diagnosis of deep vein thrombosis of the lower limbs. *Int Angiol* 6: 175-82.
- Elias A, Aptel I, Huc B et al. (1996) D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays. *Thromb Haemost* 76: 518-22.
- Eliot MS, Immelman EJ, Jeffreys P et al. (1979) A comparative randomized trial of heparin versus streptokinase in the treatment of acute proximal vein thrombosis: an interim report of a prospective trial. *Br J Surg* 66: 838-43.
- Elliott CG, Suchyta M, Rose SC et al. (1993) Duplex ultrasonography for the detection of deep vein thrombi after total hip or knee arthroplasty. *Angiology* 44: 26-33.
- Eriksson BI, Kälébo P, Anthmyr BA et al. (1991) Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg (A)* 73: 484-93.
- Eriksson BI, Ekman S, Kälébo P et al. (1996) Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 30393. *Lancet* 347: 635-9.
- Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S et al. (1997a) Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin: results of a double-blind multicentre trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 79: 326-33.
- Eriksson BI; Jørgensen PW, Kälébo P et al. (1997b) A comparison of recombinant hirudin with low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 337: 1329-35.
- Eskander MB, Limb D, Stone MH et al. (1997) Sequential mechanical and pharmacological thromboprophylaxis in the surgery of hip fractures. A pilot study. *Int Orthop* 21: 259-61.
- Evans AJ, Sostman HD, Knelson MH et al. (1993) Detection of deep venous thrombosis: prospective comparison of MR imaging with contrast venography. *Am J Roentgenol* 161: 131-9.
- Fagher B, Lundh B (1981) Heparin treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 210: 357-61.
- Faunø P, Suomalainen O, Rehnberg V et al. (1994) Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty. A comparison between unfractionated and low molecular weight heparin. *J Bone Joint Surg (A)* 76: 1814-8.
- Fennerty A, Dolben J, Thomas P et al. (1984) Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose. *Br Med J* 288: 1268-70.
- Ferris EJ (1983a) The inferior vena cava, In: Abrams' *Angiography "Vascular and Interventional Radiology"* 3rd Edition, Little and Brown & Co, Boston Vol 1: 939-75.
- Figuroa AJ, Stein JP, Lieskovsky G et al. (1997) Adrenal cortical carcinoma associated with venous tumour thrombus extension. *Br J Urol* 80: 397-400.
- Finazzi G, Barbui T (1994) Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S. *Thromb Haemost* 71: 15-8.
- Forbes CD, Lowe GDO (1987) Clinical diagnosis. In Hirsh J (ed): *Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods.* Churchill Livingstone, Edinburgh, pag 9.
- Forbes K, Stevenson AJ (1998) The use of power Doppler ultrasound in the diagnosis of isolated deep venous thrombosis of the calf. *Clin Radiol* 53: 752-4.
- Fordyce MJF, Ling RSM. (1992) A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg (B)* 74: 45-9.
- Frame JN, Mulvey KP, Phares JC et al. (1989) Correction of severe heparin-associated thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin. *Ann Intern Med* 111: 946-7.
- Francis CW, Pellegrini VD Jr, Marder VJ et al. (1992) Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 267: 2911-5.
- Friedland M, Kazmer A, Kline R et al. (1996) Vena cava duplex imaging before caval interruption. *J Vasc Surg* 24: 608-12.

- Frim DM, Barker FG, Poletti CE et al. (1992) Postoperative low-dose heparin decreases thromboembolic complications in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 30: 830-3.
- Frisbie JH, Sasahara AA (1981) Low dose heparin prophylaxis for DVT in acute spinal cord injury patients: a controlled study. *Paraplegia* 19: 343-6.
- Fuochi C, Furlan F, Pellegrini M et al. (1996) Criteri dell'utilizzazione e indicazioni all'uso dei filtri endocavali definitivi e temporanei con durata breve e media. Esperienza personale e revisione della letteratura. *Radiol Med* 92: 431-7.
- Gagner M, Pomp A, Heniford BT et al. (1997) Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg* 226: 238-46.
- Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ et al. (1973) Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 288: 545-51.
- Gallus AS, Raman K, Darby T (1983) Venous thrombosis after elective hip replacement: the influence of preventive intermittent calf compression and of surgical technique. *Br J Surg* 70: 17-9.
- Gallus AS, Jackaman J, Tiillet J et al. (1986) Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 2: 1293-6.
- Gallus AS, Salzman EW, Hirsh H (1994) Prevention of venous thromboembolism. In: *Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and clinical practice*, Third Edition, Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW eds, JB Lippincott Company, Philadelphia pag 1331-45.
- Geerts WH, Code KI, Jay RM et al. (1994) A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 331: 1601-6.
- Geerts WH, Jay RM, Code KI et al. (1996) A comparison of low dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 335: 701-7.
- Gent M, Hirsh J, Ginsberg JS et al. (1996) Low-molecular-weight heparinoid (Orgaran) is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism following surgery for hip fracture. *Circulation* 93: 80-4.
- Gerhart TN et al. (1991) Low molecular weight heparinoid compared with warfarin for prophylaxis of deep venous thrombosis in patients who are operated for fracture of the hip. *J Bone Joint Surg (A)* 73: 494-502.
- Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J et al. (1989b) Heparin therapy during pregnancy: risks to fetus and mother. *Arch Intern Med* 149: 2233-6.
- Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC et al. (1989a) Risk to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 61: 197-203.
- Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J et al. (1990) Heparin effect on bone density. *Thromb Haemost* 64: 286-89.
- Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF et al. (1992) Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 67: 519-20.
- Ginsberg JS, Hirsh J (1995) Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 108: 305S-311S.
- Ginsburg KS et al. (1995) Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 86: 3685-91.
- Glazier RL, Crowell EB (1976) Randomized prospective trial of continuous vs intermittent heparin therapy. *JAMA* 236: 1365-7.
- Gloor B, Müller M, Largiadèr J (1996) Treatment concept in deep pelvic-leg venous thrombosis. *Swiss Surg* 3: 78-86.
- Goldfarb DA, Novick AC, Loring R (1990) Magnetic resonance imaging for assessment of vena caval tumor thrombi: A comparative study with venacavography and computerized tomography scanning. *J Urol* 144: 1100-3.
- Goldhaber SZ, Buring JE, Lipnick RJ et al. (1984) Pooled analysis of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep vein thrombosis. *Am J Med* 76: 393-7.
- Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D et al. (1990) Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med* 88: 235-40.
- Goldhaber SZ, Polak JF, Feldstein ML et al. (1994) Efficacy and safety of repeated boluses of urokinase in the treatment of deep venous thrombosis. *Am J Cardiol* 73: 75-9.

- Grau E, Real E, Pastor E et al. (1998) Home treatment of deep vein thrombosis: a two-year experience of a single institution. *Haematologica* 83: 438-41.
- Green D, Rossi EC, Yao JST et al. (1982) Deep vein thrombosis in spinal cord injury: effect of prophylaxis with calf compression, aspirin and dypiridamole. *Paraplegia* 20: 227-34.
- Green D, Lee MY, Ito VY et al. (1988) Fixed versus adjusted-dose heparin in the prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury. *JAMA* 260: 1255-8.
- Green D, Lee MY, Lim AC et al. (1990) Prevention of thromboembolism after spinal cord injury with low molecular weight heparin. *Ann Intern Med* 113: 571-4.
- Green D, Hull RD, Brant R et al. (1992) Lower mortality in cancer patients treated with low molecular weight versus standard heparin. *Lancet* 339: 1476.
- Green D (1994) Prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury patients. *Chest* 102: 649-51.
- Greinacher A, Potzsch B, Amiral J et al. (1994a) Heparin induced thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb Haemost* 71: 247-51.
- Greinacher A, Amiral J, Dummel V et al. (1994b) Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. *Transfusion* 34: 381-5.
- Guazzaloca G, Palareti G, Legnani C et al. (1997). Trombosi venosa profonda: validazione di una procedura diagnostica non invasiva basata su ultrasonografia con compressione associata a dosaggio dei D-dimeri plasmatici. *Min Cardioangi* 45: 259-66.
- Gunnar MR et al. (1990) ACC/AHA Task Force Report; Guidelines for the Early Management of patients With Acute Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American heart association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to Develop Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 16: 249-92.
- Haas SB, Insall JN, Scuderi GR et al. (1990) Pneumatic sequential compression boots compared with aspirin prophylaxis of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg (A)* 72: 27-31.
- Haas S, Flosbach CW (1994) Antithrombotic efficacy and safety of enoxaparin in general surgery. German multicentre trial. *Eur J Surg Suppl* 571: 37-43.
- Haeger K (1969) Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 20: 219-23.
- Haentjens P. (1996) Thrombotic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of low molecular weight heparin. *Injury* 27: 385-90.
- Halkin H, Goldberg J, Modan M et al. (1982) Reduction of mortality in general medical in-patients by low- dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 96: 561-5.
- Hall JG, Pauli RM, Wilson KM (1980) Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *N Engl J Med* 68: 122-37.
- Hamsten A, De Faire U, Walldius A et al. (1987) Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* ii: 3-8.
- Hamulyak K, Lensing AWA, van der Meer J et al. (1995) Subcutaneous low molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? *Thromb Haemost* 74: 1428-31.
- Harenberg J, Kallenbag B, Martin U et al. (1990) Randomised controlled study of heparin and low molecular weight heparins for prevention of deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Res* 59: 639-50.
- Harenberg J, Roebuck P et al. (1996) Subcutaneous low molecular weight heparins versus standard heparin and the prevention of thromboembolism medical patients. *Haemostasis* 26: 127-39.
- Harris EN (1990) Antiphospholipid antibodies. *Br J Hematol* 74: 1-9.

- Havig O (1977) Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. *Acta Chir Scand* 478 (Supp): 1-120.
- Heidrich H, Kahl K, Penninger C et al. (1998) Heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated heparin. A prospective study of inpatient treatment of internal medicine patients. *Med Klin* 93: 343-6.
- Heijboer H, Cogo A, Buller HR et al. (1992) Detection of deep vein thrombosis with impedance plethysmography and real-time compression ultrasonography in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 152: 1901-3.
- Heit J, Berkowitz SD, Bona R et al. (1997) Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for prevention of venous thromboembolism following total hip replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. *Thromb Haemost* 77: 32-8.
- Hendolin H, Mattila MAK, Poikolainen E (1981) The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the leg after open prostatectomy. *Acta Chir Scand* 147: 425-9.
- Henry M, Amor M, Henry I et al. (1997) Thrombectomie par le cathéter hydrolyser. A' propos de 50 cas. *Arch Mal Coeur Vaiss* 90: 797-804.
- Hingorani A, Ascher E, Lorenson E et al. (1997) Upper extremity deep venous thrombosis and its impact on morbidity and mortality rates in a hospital-based population. *J Vasc Surg* 26: 853-60.
- Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. (1995) Prevalence of deep venous thrombosis in medical intensive care unit patients. *JAMA* 274: 335-7.
- Hirsch DR, Hoak J (1996) Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. AHA Medical Scientific Statement. *Circulation* 93: 2212-45.
- Hirsh J, Hull RD, Raskob GE (1986) Clinical features and diagnosis of venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 8: 114B-127B.
- Hirsh J, Hull RD (1987) Venous thromboembolism: natural history, diagnosis, and management. CRC Press, Boca Raton, USA.
- Hirsh J, Turpie AGG (1990) Use of plasminogen activators in venous thrombosis. *World J Surg* 14: 688-93.
- Hirsh J (1991) Heparin. *N Engl J Med* 324: 1565-74.
- Hirsh J (1992a) Subcutaneous compared with intravenous heparin for deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 117: 266.
- Hirsh J (1992b) Substandard monitoring of warfarin in North America: time for change. *Arch Intern Med* 152: 257-8.
- Hirsh J, Fuster V (1994) Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. *Circulation* 89: 1469-80.
- Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE et al. (1995) Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 108: 258-75.
- Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R et al. (1998) Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. In: Dalen JE, Hirsh J eds: Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest*; 114: 489S-510S.
- Holst J, Lindblad B, Berqvist D et al. (1994) Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight-heparin (tinzaparin, Logiparin): an experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinol* 5: 795-803.
- Hommel DW, Bura A, Mazzolai L et al. (1992) Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 116: 279-84.
- Hood DB, Kuehne J, Yellin AE, Weaver FA (1997) Vascular complications of thoracic outlet syndrome. *Am Surg* 63: 913-7.
- Horellou MH, Conard J, Lecrubier C et al. (1984) Persistent heparin induced thrombocytopenia despite therapy with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 51: 134.
- Horlocker TT (1998) Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 338: 687.
- Howard AW, Aaron SD (1998) Low Molecular Weight Heparin Decreases Proximal and Distal Deep Venous Thrombosis Following Total Knee Arthroplasty. *Thromb Haemost* 79: 902-6.

- Hubsch P, Schurawitzki H, Susani M et al. (1992) Color doppler imaging of inferior vena cava: identification of tumor thrombus. *J Ultrasound Med* 11: 639-45.
- Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW et al. (1986) Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis. The Amsterdam general practitioner study. *N Engl J Med* 314: 823-8.
- Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW et al. (1989) Unexpected High prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 95: 498-502.
- Hull RD, Hirsh J, Sackett DL et al. (1977) Combined use of leg scanning and impedance plethysmography in suspected venous thrombosis. An alternative to venography. *N Engl J Med* 296: 1497-500.
- Hull RD, Delmore TJ, Hirsh J et al. (1979) Effectiveness of intermittent pulsatile stockings for the prevention of calf and thigh vein thrombosis in patients undergoing elective knee surgery. *Thromb Res* 16: 37-45.
- Hull RD, Hirsh J, Sackett DL (1981) Cost-effectiveness of clinical diagnosis, venography, and non-invasive testing in patients with symptomatic deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 304: 1561-7.
- Hull RD, Hirsh J, Jay R et al. (1982) Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 307: 1676-81.
- Hull RD, Raskob GE, Leclerc JR et al. (1984) The diagnosis of clinically suspected venous thrombosis. *Clin Chest Med* 5: 439-56.
- Hull RD, Hirsh J, Carter CJ et al. (1985) Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 102: 21-8.
- Hull RD, Raskob GE, Hirsh J et al. (1986) Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 315: 1109-14.
- Hull RD, Raskob GE, Carter CJ (1990a). Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. Clinical validity of negative findings. *Ann Int Med* 112: 663-7.
- Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D et al. (1990b) Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 322: 1260-4.
- Hull RD, Raskob GE, Gent M et al. (1990c) Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 263: 2313-7.
- Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D et al. (1992a) Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 152: 1589-95.
- Hull RD, Raskob GL, Pineo GF et al. (1992b) Subcutaneous low molecular-weight heparin compared with intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 326: 975-82.
- Hull RD, Raskob GE, Pineo GF et al. (1993) A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 329: 1370-6.
- Hull RD, Raskob GE, Brant RF et al. (1997) The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy: the emerging theme of delayed recurrence. *Arch Intern Med* 157: 2317-21.
- Hull RD, Brant RF, Pineo GF et al. (1999) Preoperative vs postoperative initiation of low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med* 159: 137-41.
- Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G et al (1997) Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 77: 39-43.
- Husni EA, Williams WA (1982) Superficial thrombophlebitis of lower limbs. *Surgery* 91: 70-4.
- Ibarra-Perez C, Lau-Cortes E, Colmenero-Zubiarte S et al. (1988) Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. *Angiology* 39: 505-13.
- International Consensus Statement of International Union of Angiology – IUA – *Angiol* 1997; 16: 3-34.
- ISIS-2 (1988) Second International Study of Infarct Survival collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* ii: 349-60.

- Janssen MCH, Heebels AE, Demetz M et al. (1997) Reliability of five rapid d-dimer assays compared to ELISA in the exclusion of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 77: 262-6.
- Jongbloets LM, Lensing AW, Koopman MM et al. (1994) Limitations of compression ultrasound for the detection of symptomless postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 343: 1142-4.
- Jorgensen JO, Hamel KC, Morgan AM et al. (1993) The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *J Vasc Surg* 18: 70-3.
- Jorgensen PS et al. (1992) The thromboprophylactic effect of a low molecular weight heparin (Fragmin) in hip fracture surgery. *Clin Orthop Rel Res* 278: 85-100.
- Juhan C, Miltgen G, Barthelemy P et al. (1991) Treatment of ilio-femoral venous thromboses with surgical thrombectomy. *Bull Acad Natl Med* 175: 643-9.
- Juhan CM, Alimi YS, Barthelemy PJ et al. (1997) Late results of iliofemoral venous thrombectomy. *J Vasc Surg* 25: 417-22.
- Kakkar VV, Flanc C, Howe CT et al. (1969b) Treatment of deep vein thrombosis: a trial of heparin, streptokinase and arvin. *Br Med J* 1: 806-10.
- Kakkar VV, Howe Cr, Flanc C et al. (1969a) Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 2: 230-2.
- Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP et al. (1977) Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low dose of heparin, an international multicentre trial. *Lancet* 1: 567-9.
- Kakkar VV, Murray WJG (1985) Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thromboembolism: a co-operative study. *Brit J Surg* 72: 786-91.
- Kakkar VV (1993a) Efficacy and safety of Clivarine and other low molecular weight heparins in general surgery: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinol* 4: S23-S27.
- Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA et al. (1993b) Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 341: 259-64.
- Kakkar VV (1995) Effectiveness and safety of low molecular weight heparins in the prevention of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 74: 364-8.
- Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B et al. (1997) Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg* 21: 2-8.
- Kalebo P, Anthmyr BA, Eriksson BI et al. (1990) Phlebographic findings in venous thrombosis following total hip replacement. *Acta Radiol* 31: 259-63.
- Kalebo P, Anthmyr BA, Eriksson BI et al. (1997) Optimization of ascending phlebography of the leg for screening of deep vein thrombosis in thromboprophylactic trials. *Acta Radiol* 38: 320-6
- Kappers-Klunne MC, Boon DM, Hop WC et al. (1997) Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a prospective analysis of the incidence in patients with heart and cerebrovascular disease. *Br J Haematol* 96: 442-6.
- Kaufman JA, Geller SC (1995) When to use an inferior vena cava filter. *Am J Roentgenol* 164: 256-7.
- Kazmier FJ (1982) Deep venous thrombosis. In Kwaan HC, Bowie EJW (edit): *Thrombosis*. WB Saunders Company, Philadelphia, pag 85
- Kearney GP, Waters WB, Klein LA et al. (1981) Results of inferior vena cava resection for renal cell carcinoma. *Urol Baltimore* 125: 769-73.
- Kearon C, Hirsh J (1997) Current concepts: management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 336: 1506-11.
- Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J (1998a) The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 129: 1044-9.
- Kearon C, Julian JA, Newman TE et al. (1998b) Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Int Med* 128: 663-77.



- Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. (1999) A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 340: 901-7.
- Kelekis NL, Semelka RC, Hill ML et al. (1996) Malignant fibrous histiocytoma of the inferior vena cava: appearances on contrast-enhanced spiral CT and MRI. *Abdominal Imaging* 21: 461-3.
- Keller MS, Taylor KJW, Riely CA (1989) Pseudoportal doppler signal in the partially obstructed inferior vena cava. *Radiology* 170: 475-7.
- Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE (1994) Immunoglobulin G from patients with heparin induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 83: 3232-9.
- Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG et al. (1987) Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients. *Acta Med Scand* 222: 409-14.
- Killick SB, Pentek PG, Mercieca JE et al. (1997) Comparison of immunofiltration assay of plasma d-dimer with diagnostic imaging in deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 96: 846-9.
- Kimoto T, Kohno H, Uchida M et al. (1998) Inferior vena cava thrombosis after traumatic liver injury. *Hpb Surgery* 11: 111-6.
- Knudson MM, Morabito D, Paiement GD et al. (1996) Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 41: 446-59.
- Koch A, Bouges S, Ziegler S et al. (1997) Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 84: 750-9.
- Köller M, Schoch U, Buchman P et al. (1986) Low molecular weight heparin (Kabi 2165) as thromboprophylaxis in elective visceral surgery. A randomized double-blind study versus unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 56: 243-6.
- Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F et al. (1996) Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Eng J Med* 334: 682-7.
- Kroger K, Rudofsky G (1998) Duplex sonography of vascularization of venous thrombosis. *Int Angiol* 17:103-7.
- Laissy JP, Cinqualbre A, Loshkajian A et al. (1996) Assessment of deep venous thrombosis in the lower limbs and pelvis: MR venography versus duplex Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 167: 971-5.
- Lam KK, Lui CC (1998) Successful treatment of acute inferior vena cava and unilateral renal vein thrombosis by local infusion of recombinant tissue plasminogen activator. *Am J Kidney Dis* 32: 1075-9.
- Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L (1989a) Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med* 87: 153-9.
- Landefeld CS, Beyth RJ (1993) Anticoagulant-related bleeding – clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 95: 315-28.
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. (1996a) Inherited thrombophilia .1. *Thromb Haemost* 76: 651-62.
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. (1996b) Inherited thrombophilia .2. *Thromb Haemost* 76: 824-34.
- Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM et al. (1991) Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties: comparison of low molecular weight heparin and placebo. *Acta Orthop Scand* 62: 33-8.
- Lassen MR, Borris L (1995) Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) after elective total hip arthroplasty: a placebo-controlled study. *Thromb Haemost* 73: 1104.
- Lebret T, Bohin D, Richard F et al. (1998) Renal tumor with thrombus involving all of the lumen of the inferior vena cava: surgical indication, technique and results. *Progres en Urologie* 8: 352-7.
- Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L et al. (1992) Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery- a randomized double blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (Enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost* 67: 417-23.
- Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L et al. (1996) Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized double blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 124: 619-26.

- Leclerc JR, Gent M, Hirsh J et al. (1998) The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin. *Arch Intern Med* 158: 873-8.
- Legnani C, Pancani C, Palareti G et al. (1997) Comparison of new rapid methods for d-dimer measurement to exclude deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrinol* 8: 296-302.
- Legnani C, Pancani C, Palareti G et al. (1999a) Contribution of a new, rapid, quantitative and automated method for D-Dimer measurement to exclude deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrinol* 10: 69-74.
- Legnani C, Pancani C, Palareti G et al. (1999b) Performance of a new, fast D-Dimer test (IL Test™ D-Dimer) for the management of outpatients with suspected deep vein thrombosis in emergency situations. *Fibrinolysis & Proteolysis* 13: 139-41.
- Leizorovicz A, Naugh MC, Chapuis FR et al. (1992) Low molecular weight heparins in the prevention of perioperative thrombosis. *Br Med J* 305: 913-20.
- Leizorovicz A, Simmoneau G, Decousus H et al. (1994) Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *Br Med J* 309: 299-304.
- Lensing AWA, Buller HR, Prandoni P (1992) Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis. Improvement in observer agreement. *Thromb Hemost* 67: 8-12.
- Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL et al. (1995) Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 155: 601-7.
- Lensing AW, Doris CI, McGrath FP et al. (1997) A comparison of compression ultrasound with color Doppler ultrasound for the diagnosis of symptomless postoperative deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 157: 765-8.
- Levine MN, Gent M, Hirsh J et al. (1988) The thrombogenic effect of anti cancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 318: 404-7.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. (1991) Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: a randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 114: 545-51.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M (1994b) Double blind randomized trial of very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 343: 886-9.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. (1994a) A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 154: 49-56.
- Levine M, Hirsh J, Gent M et al. (1995) Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 74: 606-11.
- Levine M, Gent M, Hirsh J et al. (1996a) A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 334: 677-81
- Levine MN, Gent M, Hirsh J et al. (1996b) Ardeparin (low-molecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism: A randomized trial in patients undergoing knee surgery. *Arch Intern Med* 156: 851-6.
- Levine MN, Raskob GE, Landefeld S et al. (1998) Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 114: 511-23.
- Lewis BE, Rangel Y, Fared J (1998) The first report of successful carotid stent implant using argatroban anticoagulation in a patient with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: a case report. *Angiology* 49: 61-7.
- Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F (1983) Adjusted versus fixed dose subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 309: 954-8.
- Leyvraz P et al. (1992) Thromboembolic prophylaxis in total hip replacement: a comparison between the low molecular weight heparinoid Lomoparan and heparin-dihydroergotamine. *Br J Surg* 79: 911-4.
- Lindaghen J, Haglund M, Haglund U et al. (1978) Iliofemoral venous thrombectomy. *J Cardiovasc Surg* 19: 319-27.
- Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D (1991) Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Br Med J* 302: 709-11.

- Loeliger EA (1985) ICSH/ICTH recommendations for reporting prthrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 53: 155-6.
- Lofgren EP, Lofgren KA (1981) The surgical treatment of superficial thrombophlebitis. *Surgery* 90: 49-54.
- Lohr JM, McDevitt DT, Lutter KS et al. (1992) Operative management of greater saphenous thrombophlebitis involving the saphenofemoral junction. *Am J Surg* 164: 269-75.
- Lokich JJ, Becker B (1983) Subclavian vein thrombosis in patients treated with infusion chemotherapy for advanced malignancy. *Cancer* 52: 1586-9.
- Lopaciuk S, Meissner AJ, Ciesielski L et al. (1989) Subcutaneous sodium heparin versus intravenous sodium heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Proceedings of the 6th International Meeting of the Danubian League against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders. Vienna, Austria, May 31 to June 3; 389-93.
- Lors RS, Chen FC, Devine TJ et al. (1990) Surgical treatment of acute deep venous thrombosis. *World J Surg*, 14: 694-702.
- Lucas LM, Colley CA, Gordon GH (1992) Case Report: Multisystem Failure Following Intravenous Iopamidol. *Clinical Radiology* 45: 276-7.
- Lusiani L, Visonà A, Bonanome A et al. (1996) The characteristic of the thrombi of the lower limbs, as detected by ultrasonic scanning, do not predict pulmonary embolism. *Chest* 110: 996-1000.
- MacNally MA, Molland RAB (1993) Total hip replacement, lower limb blood flow and thrombogenesis. *J Bone Joint Surg (B)* 75: 640-4.
- Magnusson M, Eriksson BI, Kalebo P et al. (1996) Is colour Doppler Ultrasound a sensitive screening method in diagnosing deep vein thrombosis after hip surgery? *Thromb Haemost* 75: 242-5.
- Mant MJ, O'Brien BD, Thong KL (1977) Haemorrhagic complications of heparin therapy. *Lancet* i: 1133-5.
- Marbet GA (1980) Full dose heparinization rather by continuous or discontinuous heparin infusion or by subcutaneous administration. *Scand J Haematol* 25: 112-25.
- Marder VJ, Brenner B, Totterman S et al. (1992) Comparison of dosage schedules of rt-PA in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 119: 485-95.
- Marie I, Levesque H, Cailleux N et al. (1998) Upper-extremity deep venous thrombosis. A report of 49 cases. *Rev Med Int* 19: 399-408.
- Markel A, Manzo A, Strandness E (1992) The potential role of thrombolytic therapy in venous thrombosis. *Arch Intern Med* 152: 1265-7.
- Martignani A, Aloisi D, Catena G et al. (1993) Trombosi cavo atriale neoplastica. *Min Angiologica* 18: 116.
- Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D et al. (1997): Risk factors for deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 126: 707-11.
- Martinez-Ibanez V, Sanchez de Toledo J, De Diego M et al. (1996) Wilms' tumours with intracaval involvement. *Medical & Pediatric Oncology* 26: 268-71.
- Masuda EM, Kessler DM, Kistner RL et al. (1998) The natural history of calf vein thrombosis: lysis of thrombi and development of reflux. *J Vasc Surg* 28: 67-74.
- Matsuo T, Koide M, Kario K (1997) Application of argatroban, direct thrombin inhibitor, in heparin-intolerant patients requiring extracorporeal circulation. *Artif Organs* 21: 1035-8.
- Mattos MA, Londrey GL, Leutz DW et al. (1992) Color-flow duplex scanning for the surveillance and diagnosis of acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 15: 366-75
- Mc Kenna R, Galante J, Bachmann F et al. (1980) Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression. *Br Med J* 280: 514-7.
- Mc Kenna R, Cole ER, Vasan U (1983) Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 103: 325-7.
- Mc Lachlan MSF, Thomson JG, Taylor DW et al. (1979) Observer variation in the interpretation of lower limb venograms. *Am J Roentgenol* 132: 227-9

- McColl MD, Ramsay JE., Tait RC et al. (1997) Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 78: 1183-8.
- Medical Research Council (1969) Assessment of short-term anticoagulant administration after cardiac infarction. *Br Med J* i: 335-42.
- Meier GH, Pollak JS, Rosenblatt M et al. (1996) Initial experience with venous stents in exertional axillary-subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 24: 974-81.
- Melissari E, Parker JP, Wilson NV et al. (1992) Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 68: 652-6.
- Merli GJ, Crabbe S, Doyle L et al. (1992) Mechanical plus pharmacological prophylaxis for deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Paraplegia* 30: 558-62.
- Mertens R, Valdes F, Kramer A et al. (1998) Inferior vena cava filters. Indications and results in 111 patients. *Rev Med Chil* 126: 655-60.
- Mismetti P (1998) Evaluation of the risk of venous thromboembolism in the medical patients. *Therapie* 53: 565-70.
- Mitchell MC, Boitnott JK, Kaufman S et al. (1982) Budd-Chiari syndrome: etiology diagnosis and management. *Medicine* 61: 199-218.
- Modig G, Hjelmstedt A, Sahlstedt B et al. (1981) Comparative influence of epidural and general anaesthesia on deep venous thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *Acta Chir Scand* 147: 125-30
- Monreal M, Lafoz E, Navarro A et al. (1989) A prospective double blind trial of low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *J Trauma* 29: 873-5.
- Monreal M, Lafoz E, Casals A et al. (1991) Occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a systematic approach. *Cancer* 67: 541-5.
- Monreal M, Ruiz J, Olazabal A et al. (1992) Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. *Chest* 102: 677-81.
- Monreal M, Lafoz E, Olive A et al. (1994) Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 71: 7-11.
- Monreal M, Alastrue A, Rull M et al. (1996) Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access device. Prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 75: 251-3.
- Moody AR, Pollock JG, O'Connor AR et al. (1998) Lower-limb deep venous thrombosis: direct MR imaging of the thrombus. *Radiology* 209: 349-55.
- Moser G, Krakenbuehl B, Barroussel R et al. (1981) Mechanical versus pharmacologic prevention of deep vein thrombosis. *Surg Gynecol Obstet* 152: 448-50.
- Moser KM, LeMoine JR (1981) Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 94: 439-44.
- Mozley PD (1981) Malignant hyperthermia following iodinate contrast agent. *Diagn Gynecol Obstet.* 3: 8181-6.
- Muhe E (1984) Intermittent sequential high-pressure compression of the leg: a new method of preventing deep vein thrombosis. *Am J Surg* 147: 781-5.
- Naidich JB, Feinbergh A.W., Karp-Harman H (1988) Contrast venography: reassessment of its role. *Radiology* 168: 97-100.
- Neglen P, Nazzal MM, al-Hassan HK et al. (1992) Surgical removal of an inferior vena cava thrombus. *Eur J Vasc Surg* 6: 78-82.
- Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A (1991) Leg ulcer etiology- A cross sectional population study. *J Vasc Surg* 14: 557-64.
- Nemcek A Jr (1996) Contrast material reactions. *J Vasc Interv Radiol* 7: 541.
- Neuhaus A, Bentz RR, Weg JG (1978) Pulmonary embolism in respiratory failure. *Chest* 73: 460-5.

- Nicolaidis AN et al. (1983) Intermittent sequential pneumatic compression of the leg and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 94: 21-5.
- Nissen P (1997) The so called "economy class" syndrome or travel thrombosis. *Vasa* 26: 239-46
- Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D et al. (1992) A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 232: 155-60.
- Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR (1992) Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 340: 152-6.
- Nurmohamed MT et al. (1995) A comparative trial of enoxaparin vs standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg* 169: 567-71.
- Nurmohamed MT, Van Riel NM, Henkens CMA et al. (1996) Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 75: 233-8.
- O'Meara JJ III, McNutt RA, Evans AT et al. (1994) A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 330: 1864-9.
- O'Sullivan DA, Torres VE, Heit JA et al. (1998), Compression of the inferior vena cava by right renal cysts: an unusual cause of IVC and/or ileofemoral thrombosis with pulmonary embolism in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 49: 332-4.
- O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R (1994) Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Can Med Assoc J* 150: 1083-90.
- Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M et al. (1977) May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J*. 1: 1564-5.
- Ouriel K. (1998) Noninvasive diagnosis of upper extremity vascular disease. *Semin Vasc Surg* 11: 54-9.
- Pabinger I, Schneider B and the GTH Study Group on Natural Inhibitors (1994) Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C and protein S - deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost* 71: 548-52.
- Palement GD, Bell D, Wessinger SJ et al. (1987) New advances in the prevention, diagnosis and cost effectiveness of venous thromboembolic disease in total hip replacement. In Brand RE ed. *The hip*. St Louis: Mosby, 94-119.
- Palareti G, Legnani C, Coccheri S (1996a) Hyperhomocysteinemia and Vascular Disease. In: *Hypercoagulable States. Fundamental Aspects, Acquired Disorders, and Congenital Thrombophilia*. Seghatchian M.J., Samama M.M., Hecker S.P. Editors. CRC Press, Inc. Boca Raton. Pag. 395-407.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. on behalf of the ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy) Study Group (1996b) Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective, collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 348: 423-8.
- Palareti G, Borghi B, Coccheri S et al. (1996c) Postoperative versus preoperative initiation of deep-vein thrombosis prophylaxis with a low-molecular-weight heparin (nadroparin) in elective hip replacement. *J Clin Appl Thromb Hemost* 2: 18-24.
- Palmer AJ, Schramm W, Kirchhof B et al. (1997) Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thrombo-embolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 27: 65-74.
- Palombo D, Porta C, Brustia P et al. (1993) La thrombolyse loco-régionale dans la thrombose veineuse profonde. *Phlebologie* 46: 293-302.
- Partsh H, Kechavarz B, Köhn H et al. (1997) The effect of mobilisation of patients during treatment of thromboembolic disorders with low-molecular-weight heparin. *Int Angiol* 16: 189-92.
- Patel MI, Hardman DT, Nicholls D et al. (1996) The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 164: 652-4.
- Pegis JD, Papon X, Pasco A et al. (1997) Thrombolyse in situ dans le traitement des thromboses veineuses d'effort du membre supérieur. *J Mal Vasc* 22: 187-92.
- Pellegrini VD Jr, Clement D, Lush-Ehmann C et al. (1996) The John Charnley Award. Natural history of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 333: 27-40.

- Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al. (1999) Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 353: 190-5.
- Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini P et al. (1989) Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular weight heparin CY 216: A multicentre double-blind randomized clinical trial versus placebo (STEP). *Intern Surg* 74: 205-10.
- Piercy-Nelson C, Letsky EA, de Swiet M (1997) Low-molecular-weight for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 176: 1062-8.
- Pini M, Spadini E, Carluccio L et al. (1985) Dextran/aspirin versus heparin/dihydro-ergotamine in preventing thrombosis after hip fractures. *J Bone Joint Surg (B)* 67: 305-9.
- Pini M, Pattacini C, Quintavalla R et al. (1990) Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis. A randomized clinical trial. *Thromb Haemost* 64: 222-6.
- Pini M, Aiello S, Manotti C et al. (1994) Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 72: 191-7.
- Planes A, Vochelle N, Mazas F et al. (1988) Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 60: 407-10.
- Planes A (1993) Comparison of antithrombotic efficacy and haemorrhagic side-effects of Clivarin versus enoxaparin in patients undergoing total hip replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinol* 4 (Suppl 1): S33.
- Planes A, Vochelle N, Darmon JY et al. (1996) Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 348: 224-8.
- Plate G, Eklof B, Jensen R et al. (1985) Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and acute surgery in thrombophlebitis of the long saphenous vein. *Acta Chir Scand* 151: 241-4.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH et al. (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88: 3698-703.
- Porter JM, Seaman AJ, Common HH et al. (1975) Comparison of streptokinase and heparin in the treatment of venous thrombosis. *Am Surg* 41: 511-9.
- Porter JM, Rutheford RB, Clagett GP et al. (1988) Reporting standards in venous disease. Prepared by the Subcommittee on Reporting Standards in Venous Disease Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular surgery/North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 8: 172-81.
- Poullin P, Pietri PA, Lefevre P (1998) Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: successful treatment with plasma exchange. *Br J Haematol* 102: 630-1.
- Prandoni P, Lensing AWA, Vigo M et al (1988) Inaffidabilità della diagnosi clinica di trombosi venosa profonda degli arti inferiori. Studio prospettico. *Ann Ital Med Int* 3: 93-102.
- Prandoni P, Lensing AW, Carta M et al. (1991) Elastic compression stockings and the post-phlebitis syndrome: an interim analysis of a prospective cohort study in patients with proximal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 65: 1579.
- Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR et al. (1992a) Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 339: 441-5.
- Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR et al. (1992b) Deep venous thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 327: 1128-33.
- Prandoni P, Cogo A, Bernardi E et al. (1993) A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation*. 88: 1730-5.
- Prandoni P, Villalta S, Bagatella P et al. (1997a) The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 82: 423-8.
- Prandoni P, Polistena P, Bernardi E et al. (1997b) Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis and complications. *Arch Intern Med* 157: 57-62.

- Prandoni P, Bagatella P, Bernardi E et al. (1998) Use of an algorithm for administering subcutaneous heparin in the treatment of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 129: 299-302.
- Prins MH, Hirsh J (1990) A comparison of general anesthesia and regional anesthesia as a risk factor for deep deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. *Thromb Haemost* 64: 497-500.
- Prins MH, Hirsh J (1991) A critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolytic activity and venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 151: 1721-31.
- Prins MH, Hutten BA, Koopman MMW et al. (1999) Long-Term Treatment of Venous Thromboembolic Disease. *Thromb Haemost* 82: 892-8.
- Pugliese D, Nicoletti G, Andreula C et al. (1998) Combined protein C deficiency and protein C activated resistance as a cause of caval, peripheral, and cerebral venous thrombosis-a case report. *Angiology* 49: 339-401.
- Quintavalla R, Larini P, Miselli A et al. (1992) Duplex ultrasound diagnosis of symptomatic proximal deep vein thrombosis of lower limbs. *Eur J Radiol* 15: 32-6.
- Rabinov K, Paulin S (1972) Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch. Surg* 104: 134-44.
- Rabinov K, Paulin S (1983) Venography of the lower extremities. In: Abrams' *Angiography. "Vascular and Interventional Radiology"* 3rd Edition Vol 3 Pagg. 1877-921. Little and Brown & Co, Boston.
- Rai R., Cohen H, Dave M et al. (1997) Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J* 314: 253-7.
- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR et al. (1993) The weight-based heparin dosing normogram compared with a "standard care" normogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 119: 874-81.
- Rhodes GR, Dixon RH, Silver D (1973) Heparin induced thrombocytopenia with thrombosis and hemorrhagic manifestations. *Surg Gynecol Obstet* 136: 409-16.
- Robertson BR, Nilsson IM, Nylander GM (1968) Value of streptokinase and heparin in treatment of acute deep venous thrombosis. A coded investigation. *Acta Chir Scand* 134: 203-8.
- Robertson BR, Nilsson IM, Nylander GM (1970) Thrombolytic effect of streptokinase as evaluated by phlebography of deep venous thrombi of the leg. *Acta Chir Scand* 136: 173-80.
- Robinson AM, McLean KA, Greaves M et al. (1993) Subcutaneous versus intravenous administration of heparin in the treatment of deep vein thrombosis; which do patients prefer? A randomized cross-over study. *Postgrad Med* 69: 115-6.
- Robinson KS, Anderson DR, Gross M et al. (1997) Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 127: 439-45.
- Rogers FB, Shackford SR, Ricci MA et al. (1995) Routine prophylactic vena cava filter insertion in severely injured patients decreases the incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg* 180: 641-7.
- Rutherford RB (1998) Primary subclavian-axillary vein thrombosis: the relative roles of thrombolysis, percutaneous angioplasty, stents, and surgery. *Semin Vasc Surg* 11: 91-5.
- Sagar S, Stamatakis JD, Thomas DP et al. (1976) Oral contraceptives, antithrombin-III activity, and postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* i: 509-11.
- Salcuni M, Fiorentino P, Pedicelli A et al. (1996) Diagnostic imaging in deep vein thrombosis of the limbs. *Rays* 21: 328-39.
- Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM et al. (1975) Management of heparin therapy. Controlled prospective trial. *N Engl J Med* 292: 1046-50.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. (1999) A comparison of Enoxoparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 341: 793-800.
- Sandercock PAG, Lindley R, Wardlow J (1992) Antiplatelet, anticoagulant and fibrinolytic agents in acute ischaemic stroke and TIA. *Br J Hosp Med* 47: 731-7.
- Sandercock PAG, van den Belt AGM, Lindley RI et al. (1993) Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke: an overview of the completed randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 56: 17-25.

- Sandercock P, Collins R, Counsell C et al. (1997) The international stroke trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1569-81.
- Sandler DA, Martin JF (1989) Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: Are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 82: 203-5.
- Sanson BJ, Lensing A W, Prins MH et al. (1999) Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 81: 668-72.
- Saphner T, Torney DC, Gray R (1991) Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 9: 286-94.
- Satiani B, Falcone R, Shook L et al. (1997) Screening for major deep vein thrombosis in seriously injured patients: a prospective study. *Ann Vasc Surg* 11: 626-9.
- Scarano L, Bernardi E, Prandoni P et al. (1997) Accuracy of two newly described D-dimer tests in patients with suspected deep venous thrombosis. *Thromb Res* 86: 93-9.
- SCATI Group (1989) Randomised controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction. *Lancet* ii: 182-6.
- Schmidt OH, Lang W (1997) Heparin induced thrombocytopenia with thromboembolic arterial occlusion treated with recombinant hirudin. *N Engl J Med* 337: 1389.
- Schneider DM, von Tempelhoff GF, Hailmann L (1996) Retrospective evaluation of safety and efficacy of low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 177: 1567-8.
- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. (1995) A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 332: 1661-5.
- Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M et al. (1997) The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 336: 393-8.
- Schwieder G, Grimm W, Siemens J et al. (1995) Intermittent regional therapy with rt-PA is not superior to systemic thrombolysis in deep vein thrombosis (DVT) – a German multicenter trial. *Thromb Haemost* 74: 1240-3.
- Semba CP, Dake MD (1994) Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology* 191: 487-94.
- Semba CP, Dake MD (1996) Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral thrombosis. *Semin Vasc Surg* 9: 26-33.
- Semba CP, Dake MD (1998) Thrombolysis in venous and pulmonary occlusive disease. *RSNA Categorical Course in vascular Imaging*; pp 177-82.
- Siragusa S, Cosmi B, Piovella F et al. (1996) Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 100: 269-77.
- Siragusa S, Beltramelli C, Barone M et al. (1997) Decorso clinico e incidenza della sindrome post-tromboflebitica dopo trombosi venosa profonda asintomatica. Risultati di uno studio epidemiologico trasversale. *Min Cardioangiol* 45: 57-66.
- Skillman JJ, Collins REC, Coe NP et al. (1978) Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery* 83: 354-8.
- Sorensen JV, Lassen MR, Borris LC (1990) Postoperative deep vein thrombosis and plasma levels of tissue plasminogen activator inhibitor. *Thromb Res* 60: 247-51.
- Spain DA, Richardson JD, Polk HC Jr et al. (1997) Venous thromboembolism in the high-risk trauma patient: do risks justify aggressive screening and prophylaxis? *J Trauma* 42: 463-7.
- Spitzer WO, Lewis MA et al. (1996) Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *Br Med J*: 312: 83-8.
- Steed DL, Teodori MF, Peitzman AB et al. (1986) Streptokinase in the treatment of subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 4: 28-32
- Stranks GJ, Mckenzie MA, Grover ML et al. (1992) The A-V impulse system reduces deep-vein thrombosis and swelling after hemiarthroplasty for hip fracture. *J Bone Joint Surg (B)* 74: 775-8.



- Stratton JR, Chandler WL et al. (1991) Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 83: 1692-7.
- Tajima T, Yoshimitsu K, Honda H et al. (1997) Hypervascular renal transitional cell carcinoma with extension into the renal vein and inferior vena cava. *Computerized Medical Imaging & Graphics* 21: 365-8.
- Tardy B, Mismetti P, Page Y et al. (1996), Symptomatic inferior vena cava filter thrombosis: clinical study of 30 consecutive cases. *Eur Resp J* 9: 2012-6.
- Tengborg L, Bergqvist D, Matzsch T et al. (1989) Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 160: 90-4.
- Teofili L, De Stefano V, Leone G et al. (1992) Hematological causes of venous thrombosis in young people - high incidence of myeloproliferative disorder as underlying disease in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb Haemost* 67: 297-301.
- The British Committee for Standards in Haematology (1990) Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol* 43: 703-9.
- The Columbus Investigators (1997) Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 337: 657-63.
- The Danish Enoxaparin Study Group (1991) Low Molecular Weight Heparin (Enoxaparin) vs Dextran 70: the prevention of postoperative deep vein thrombosis after total hip replacement. *Arch Intern Med* 151: 1621-4.
- The European Fraxiparine Study (EFS) Group (1988) Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 75: 1058-63.
- The German Hip Arthroplasty Trial (GHAT) Group (1992) Prevention of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement: a randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 111: 110-20.
- The publication Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. (1998) Low molecular weight heparinoid ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 279: 1265-72.
- The Research Committee of the British Thoracic Society (1992) Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 340: 873-6.
- Thomas ML (1972) Techniques of phlebography. A review. *Eur J Radiol* 11: 125-30.
- Ting SB, Ziegenbein RW, Gan TE et al. (1998) Dalteparin for deep venous thrombosis: a hospital-in-the-home program. *Med J Aust* 168: 272-6.
- Tirone P, Boldrini E (1981) Cardiovascular and hemodynamic effects of Iopamidol. An experimental study. *Rays* 6 (Suppl. 3): 1932-6.
- Tirone P, Boldrini E (1981) Systemic and local tolerability of Iopamidol, an experimental study. *Rays* 6: 11-7.
- Tirone P, Boldrini E (1982) Effects of Iopamidol on nervous system. An experimental study. *Rays* 7 (Suppl. 3): 6167-71.
- Toglia MR, Weg J (1996) Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 335: 108-14.
- Torholm C et al. (1989) Thromboprophylactic effect of a low molecular weight heparin (Fragmin) in elective hip surgery. A placebo-controlled study. *Thromb Haemost* 62 (Suppl): 488.
- Torngren S (1980) Low dose heparin and compression stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg* 67: 482-4.
- Torngren S, Swedenborg J (1988) Thrombectomy and temporary arterio-venous fistula for ilio-femoral venous thrombosis. *Int Angiol* 7: 14-8.
- Tsapogas MJ, Peabody MA, Wu KT et al. (1973) Controlled study of thrombolytic therapy in deep vein thrombosis. *Surgery* 74: 973-84.
- Turner GM, Cole SE, Brooks JH (1984) The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis after major gynaecological surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 91: 588-91.
- Turpie AGG, Gallus AS, Beattie WS et al. (1977) Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 27: 435-8.

- Turpie AGG, Delmore T, Hirsh J et al. (1979) Prevention of deep vein thrombosis by intermittent-sequential calf compression in patients with intracranial disease. *Thromb Res* 15: 611-5.
- Turpie AGG, Levine MN, Hirsh J et al. (1986) A randomized controlled trial of a low molecular weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 315: 925-9.
- Turpie AGG, Hirsh J, Gent M et al. (1989) Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients: a randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 149: 679-81.
- Upchurch GR Jr, Demling RH, Davies J et al. (1995) Efficacy of subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolic events in trauma patients. *Am Surg* 61: 749-55.
- Van der Belt AG, Bossuyt PM, Prins MH et al. (1998) Replacing inpatient care by outpatient care in the treatment of deep venous thrombosis- an economic evaluation. TASMEN Study Group. *Thromb Haemost* 79: 250-63.
- Van Ryn-McKenna J, Cai L, Ofosu FA et al. (1990) Neutralization of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb Haemost* 63: 271-4.
- Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E et al. (1994) Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 344: 1453-7.
- Venarucci V, Venarucci D, Pagliacci M et al. (1991) La patologia venosa ostruttiva neoplastica studiata con eco-Doppler, *Minerva Angiol* 16: 249-50.
- Verheaghe R, Stocjx L, Lacroix H et al. (1997) Catheter-directed lysis of iliofemoral vein thrombosis with use of rt-PA. *Eur Radiol* 7: 996-1001.
- Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P et al. (1999) An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 30: 1113-5.
- Verstraete M (1990) Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. *Drugs* 40: 498-530.
- Vessey MP (1973) The epidemiology of venous thromboembolism. In: Poller L, Editor. *Recent advances in thrombosis*. London: Churchill Livingstone, 39.
- Vessey MP, Mant D, Smith A et al. (1986) Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Br Med J* 292: 526.
- Veterans Administration Hospital Investigators (1973) Anticoagulants in acute myocardial infarction: Results of a cooperative clinical study. *JAMA* 225: 724-9.
- Villalta S, Bagatella P, Piccioli A et al. (1994) Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for post-thrombotic syndrome. *Haemostasis* 24: 158a.
- Visentin GP, Ford SE, Scott JP et al. (1994) Antibodies from plasma of patients with heparin induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexes with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 93: 81-8.
- Vitoux JF, Mathieu JF, Roncato M et al. (1986) Heparin-associated thrombocytopenia treatment with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 55: 37-9.
- Walker MG, Shaw JW, Thomson GJL et al. (1987) Subcutaneous calcium heparin versus intravenous sodium heparin in treatment of established acute deep vein thrombosis of the legs: a multicentre prospective randomised trial. *Br Med J* 294: 1189-92.
- Waring WP, Karunas RS (1991) Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. *Paraplegia* 29: 8-16.
- Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK et al. (1994) Sera from patients with heparin induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 84: 3691-9.
- Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. (1995) Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332: 1330-5.

- Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP et al. (1997) The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 127: 804-12.
- Warkentin TE (1998a) Heparin-induced thrombocytopenia. In: Ginsberg J, Kearon C, Hirsh J eds. *Critical Decisions in Thrombosis and Haemostasis*. B.C. Decker Inc. Hamilton,. Pagg 100-8.
- Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A (1998) Heparin-induced Thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 79: 1-7.
- Wells PS, Lensing AWA, Hirsh J (1994) Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 154: 67-72.
- Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P et al. (1995) A novel and rapid whole-blood assay for D-Dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 91: 2184-7.
- Wells PS, Hirsh J, Anderson DR et al. (1995) Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 345: 1326-30.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. (1997) Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 350: 1795-8.
- Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J et al. (1998) Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. *Arch Intern Med* 158: 1809-12.
- White RH, Daschbach MM, McGahan JP et al. (1993) Treatment of proximal deep-vein thrombosis using subcutaneously calcium heparin: comparison with intravenous sodium heparin. *Haemostasis* 23: 129-37.
- WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. (1995) Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 346: 1582-88.
- Wilcox CM, Truss CD (1988) Gastrointestinal bleeding in patients receiving long-term anticoagulant therapy. *Am J Med* 84: 683-90.
- Wille-Jorgensen P, Thorup J, Fischer A et al. (1985) Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial. *Br J Surg* 72: 579-81.
- Wilde MI, Markham A (1997) Danaparoid. A review of its pharmacology and clinical use in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Drugs* 54: 903-24.
- William-Russo P, Sharrock NE, Haas SB et al. (1996) Randomized trial of epidural versus general anesthesia: outcomes after primary total hip replacement. *Clin Orthop* 331: 199-208.
- Wilson JE III, Bynum LJ, Parkey RW (1981) Heparin therapy in venous thromboembolism. *Am J Med* 70: 808-16.
- Wilson JR, Lampman J (1979) Heparin therapy: a randomized prospective study. *Am Heart J* 97: 155-8.
- Wong V, Cheng CH, Chan KC (1993) Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet* 45: 17-21.
- Wood KB, Kos PB, Abnet JK et al. (1997) Prevention of deep-vein thrombosis after major spinal surgery: a comparison study of external devices. *J Spinal Disord*. 10: 209-14.
- Wysowsky DK, Talarico L, Bacsanyi J et al. (1998) Spinal and epidural haematoma and low molecular weight heparin. *N Engl J Med* 338: 1774.
- Yoo WH, Moon JS, Kim WU et al. (1998) A case of Behcet's disease with superior and inferior vena caval occlusion. *Korean J Intern Med* 13: 136-9.
- Zambon G, Donada C, Zeni G et al. (1987) Inaffidabilità della diagnosi clinica di trombosi venosa profonda degli arti inferiori. *Min Cardioangiol* 35: 133-7.
- Zelikovski A, Zucker G, Eliashiv A et al. (1981) A new sequential pneumatic device for the prevention of deep vein thrombosis. *J Neurosurg* 54: 652-4.
- Zeni PT Jr, Roberts Ja, Price M et al. (1997) Titanium Greenfield filter placement: a retrospective analysis of filter tilting comparing access by right internal jugular vein with right femoral vein. *Am J Roentgenol* 169: 739-41.

Zimmerman R, Gürsoy A, Horn A et al. (1991) Fibrinolytic therapy of deep vein thrombosis with continuous intravenous infusion of a recombinant tissue plasminogen activator. *Semin Thromb Haemost* 17: 48-54.

Zoller B, Hillarp A, Berntorp E et al. (1997) Activated protein C resistance due to a common factor v gene mutation is a major risk factor for venous thrombosis. *Annu Rev Med* 48: 45-58.

Zontsich T, Turetschek K, Baldt M (1998) CT Phlebography. A new method for diagnosis of venous thrombosis of the upper and lower extremities. *Radiologe* 38: 586-90.