

**MODELLO DI PERCORSO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO  
 PER LA TROMBOSI VENOSA SUPERFICIALE**

G Milio, GM Andreozzi, PL Antignani, E Arosio, G Arpaia, B Crescenzi, M Di Salvo, B. Gossetti,  
 G Marcucci, a nome del Gruppo di Lavoro con Metis-FIMG, SICVE, SIDV, SIMG, Siset

**INDICE**

<b>§</b>		<b>Pag.</b>
<b>1.</b>	<b>Scopo e Campo di Applicazione</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Metodologia</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Definizione delle Priorità</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Definizione del Gruppo di Lavoro</b>	<b>4</b>
<b>2.3</b>	<b>Ricerca delle Linee Guida di Riferimento, relativa valutazione di qualità e scelta della banca dati di riferimento per gli aggiornamenti</b>	<b>5</b>
<b>2.4</b>	<b>Integrazione e contestualizzazione dei contenuti</b>	<b>6</b>
<b>2.5</b>	<b>Score per la graduazione delle priorità delle prestazioni</b>	<b>7</b>
<b>2.6</b>	<b>Aggiornamento</b>	<b>8</b>
<b>2.7</b>	<b>Diffusione ed implementazione</b>	<b>8</b>
<b>2.8</b>	<b>Valutazione dell'impatto</b>	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>Classificazione della Trombosi Venosa Superficiale</b>	<b>8</b>
<b>4.</b>	<b>Approccio clinico-diagnostico alla TVS</b>	<b>9</b>
<b>4.1</b>	<b>Condizioni della vena interessata</b>	<b>10</b>
<b>4.2</b>	<b>Localizzazione della TVS (Sede ed estensione)</b>	<b>10</b>
<b>4.2a</b>	<b>Ruolo dell'ecocolordoppler</b>	<b>11</b>
<b>4.3</b>	<b>Patogenesi</b>	<b>11</b>
<b>5.</b>	<b>Approccio terapeutico alle TVS</b>	<b>12</b>
<b>5a.1</b>	<b>TVS su vena varicosa</b>	<b>13</b>
<b>5a.2</b>	<b>TVS su vena sana</b>	<b>14</b>
<b>5a.3</b>	<b>TVS altre</b>	<b>16</b>
<b>5b.</b>	<b>Approccio terapeutico in relazione al quadro clinico delle TVS</b>	<b>17</b>
<b>5b.1</b>	<b>TVS della grande safena aggettante in vena femorale comune</b>	<b>17</b>
<b>5b.2</b>	<b>TVS della grande e della piccola safena non estesa al sistema profondo</b>	<b>17</b>
<b>5b.3</b>	<b>TVS in altre sedi</b>	<b>18</b>
<b>5c.</b>	<b>Prospettive future</b>	<b>18</b>
<b>6.</b>	<b>Bibliografia</b>	<b>19</b>
<b>7.</b>	<b>Appendice</b>	<b>21</b>

**GLOSSARIO**

ACRONIMO	DEFINIZIONE	ACRONIMO INGLESE
TVS	<b>Trombosi Venosa Superficiale:</b> ostruzione trombotica di vena del sistema venoso superficiale	SVT
PDT	<b>Percorsi Diagnostico-Terapeutici:</b> suggerimenti e raccomandazioni operative per ottenere un trattamento medico di qualità	DTP
EBPM	<b>Eparine a Basso Peso Molecolare:</b> categoria di sostanze derivate dall'ENF ed a struttura chimica più semplice, somministrabili per via parenterale, che interferiscono con il meccanismo della coagulazione, inibendo prevalentemente il FXa	LMWH
ECD	<b>Eco Color Doppler:</b> metodica diagnostica strumentale, basata sull'impiego di ultrasuoni, che abbina un sistema ecografico (informazioni prevalentemente morfologiche) ad un sistema doppler e un modulo colore (informazioni prevalentemente emodinamiche)	CCDUS
ENF	<b>Eparina Non Frazionata</b> o eparina standard: sostanza farmacologica, somministrabile per via parenterale, che interferisce con il meccanismo della coagulazione, inibendo il FXa ed il FIIa	UFH o UH
EP	<b>Embolia Polmonare:</b> occlusione parziale o totale di arterie polmonari causata da un coagulo distaccatosi da un trombo venoso	PE
FANS	<b>Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei:</b> categoria di farmaci che possiedono effetto antinfiammatorio e struttura non steroidea	NSAID
GdL	<b>Gruppo di Lavoro:</b> insieme dei soggetti che hanno partecipato attivamente alla stesura del documento	WG
LLGG	<b>Linee Guida:</b> indicazioni procedurali, prodotte secondo le migliori evidenze scientifiche disponibili, finalizzate ad assistere gli operatori per decidere sulle modalità assistenziali più adeguate in specifiche circostanze	GL
MMG	<b>Medico di Medicina Generale:</b> Medico di Famiglia, Medico Generalista	GP o FP
SV	<b>Specialista Vascolare</b> (angiologo e/o chirurgo vascolare)	VS
TAO	<b>Terapia Anticoagulante Orale:</b> trattamento con farmaci somministrati <i>per os</i> che interferiscono con il meccanismo della coagulazione, bloccando l'azione della Vitamina K	OAT
TEV	<b>Trombo Embolismo Venoso:</b> evento trombotico all'interno del sistema venoso associato o no ad embolia polmonare	VTE
TVP	<b>Trombosi Venosa Profonda:</b> ostruzione trombotica di vena del sistema venoso profondo	DVT

## 1. Scopo e Campo di Applicazione

I Percorsi Diagnostico-Terapeutici (PDT) sono la traduzione delle raccomandazioni delle linee guida (LLGG) adattate ad uno specifico contesto organizzativo, prevalentemente locale (Uffici Servizi Sanitari Regionali, Aziende Sanitarie Locali, Aziende Ospedaliere, etc.). Il presente documento, denominato **Modello di Percorso Diagnostico e Terapeutico per la Trombosi Venosa Superficiale (TVS)**, si propone di fornire ai Medici di Medicina Generale (MMG) e agli Specialisti Vascolari (SV) un indirizzo comune

finalizzato a realizzare un trattamento medico di qualità nei pazienti con TVS, in ottemperanza agli standard segnalati da Linee Guida (LLGG) nazionali ed internazionali. Nel redigere il documento, il Gruppo di Lavoro (GdL) ha seguito le direttive nazionali ed internazionali per la definizione di un PDT <sup>1 2 3 4 5 6</sup>, e si augura che esso possa rappresentare il riferimento per la redazione di specifici documenti locali, al fine di offrire strategie e tattiche assistenziali comuni ed equivalenti su tutto il territorio nazionale.

## **2. Metodologia**

La metodologia seguita ha in primo luogo verificato la priorità delle TVS in relazione all'esigenza di definire un PDT ad hoc. Successivamente sono stati definiti i criteri per l'identificazione del GdL, delle LLGG di riferimento con relativa valutazione di qualità, della banca dati di riferimento per la ricerca degli aggiornamenti, della integrazione e contestualizzazione dei contenuti, ponendo altresì attenzione all'aggiornamento, alla diffusione ed implementazione e, infine, alla valutazione dell'impatto.

### **2.1 Definizione delle Priorità**

Le priorità della TVS, al fine di redigere un Modello di PDT *ad hoc*, sono state valutate secondo criteri oggettivi di prevalenza, urgenza, gravità e possibilità di intervento.

La TVS, infatti, è una condizione clinica relativamente frequente, a lungo giudicata malattia benigna autolimitante ma di fatto di potenziale gravità. Essa si presenta come un problema di salute pubblica molto comune nella popolazione occidentale: la prevalenza varia dal 3% all'11% <sup>7 8</sup>, l'incidenza non è mai stata stimata con precisione ma è notevolmente più elevata della Trombosi Venosa Profonda (TVP) (1-2 nuovi casi/1000 abitanti/anno) e dell'embolia polmonare (EP) <sup>9</sup>.

La potenziale gravità della TVS ed urgenza di trattamento sono correlate al rilievo di uno stretto nesso tra la TVS e la TVP o l'EP, la cui coesistenza può essere spiegata in parte dall'estensione della TVS al sistema venoso profondo attraverso la giunzione safeno-femorale e le vene perforanti e la conseguente possibile embolizzazione <sup>10</sup>. Una percentuale di pazienti affetti da TVS compresa tra il 6% ed il 36% mostra all'analisi ecografica una TVP <sup>11</sup>, ed una percentuale del 33% presenta una concomitante EP asintomatica dimostrata con scintigrafia polmonare perfusionale <sup>12</sup>. Uno studio recente, lo studio POST, su una popolazione di 844 pazienti con TVS, riporta la presenza di TVP diagnosticata con metodica ecografica e di EP sintomatica rispettivamente nel 24.9% e nel 3.9% dei pazienti <sup>13</sup>. Nello studio OPTIMEV, su 788 pazienti con TVS, è stata riscontrata

una TVP nel 28.8% dei casi <sup>14</sup>. Nello studio CALISTO <sup>15</sup>, volto a saggiare l'efficacia di fondaparinux rispetto al placebo in oltre 3000 pazienti con TVS isolata, il tasso di eventi di Trombo Embolismo Venoso (TEV) nel gruppo trattato con placebo è risultato, a 77 giorni, del 6.3%, ma va precisato che erano esclusi dallo studio i pazienti ad alto rischio (neoplasie, TEV recente, TVS a 3 cm dalla giunzione safeno-femorale).

I fattori di rischio per la TVS sono gli stessi dimostrati per il TEV, e comprendono le varici, la gravidanza, gli stati post-operatori, l'immobilizzazione, le neoplasie maligne, le malattie autoimmunitarie, l'obesità, i traumi, l'uso di contraccettivi orali o di terapie ormonali, precedenti episodi di TEV, uso di CVC, infusione di soluzioni ipertoniche o sostanze endoteliolesive <sup>16</sup>. Analogamente, la presenza frequente di trombofilia ereditaria, come il Fattore V Leiden, la Mutazione G20210A della Protrombina o il deficit di Proteina C o S o di Antitrombina III, suggerisce una etiopatogenesi comune. Alcuni studi riportano una prevalenza dei diversi fattori trombofilici nei soggetti affetti da TVS di circa 2-3 volte maggiore rispetto ai controlli <sup>17 18 19</sup>; ma il dato più interessante è quello riportato da 2 studi recenti <sup>20 21</sup>, che hanno dimostrato un ruolo importante di tali fattori genetici nella progressione della TVS al sistema venoso profondo.

Le possibilità di intervento sono molteplici, e comprendono un trattamento medico (farmacologico), fisico (compressivo) e, in casi selezionati, chirurgico.

La strategia di trattamento di questi pazienti è in molti casi analoga a quella prevista per tutte le forme di TEV ma deve tener conto dei seguenti elementi:

- 1) condizioni della vena interessata (sana o varicosa);
- 2) localizzazione della trombosi (coinvolgimento della grande safena fino a 2-3 centimetri dalla confluenza o meno);
- 3) presenza di fattori di rischio circostanziali, concausali e stati trombofilici.

## **2.2 Definizione del Gruppo di Lavoro**

Il Consiglio Direttivo in carica nel 2011, e il Direttore dell'Ufficio Ricerche della SIAPAV, sono il gruppo promotore, ed hanno provveduto a redigere la prima bozza del Modello di Percorso Diagnostico e Terapeutico per la TVS, che è stata pubblicata sul sito web societario, con invito a tutti i soci a partecipare al Gruppo di Lavoro.

Al fine di ottenere un'ampia condivisione, l'invito è stato esteso alle Società Scientifiche di Diagnostica Vascolare (SIDV), di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), per lo Studio dell'Emostasi e Trombosi (SISSET), e alle due principali Società di Medicina Generale (FIMMG e SIMG), richiedendo la designazione di propri referenti.

L'elenco completo del Gruppo di Lavoro è riportato in appendice.

### **2.3 Ricerca delle Linee Guida di Riferimento, relativa valutazione di qualità e scelta della banca dati di riferimento per gli aggiornamenti**

Le Linee Guida identificate come riferimento iniziale per la redazione del documento sono le seguenti:

- a) American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy for venous thromboembolic disease. (2008) <sup>22</sup>
- b) Collegio Italiano di Flebologia (C.I.F.). Linee Guida sulla diagnosi, prevenzione e terapia della Malattia Tromboembolica. (2003) <sup>23</sup>
- c) SIAPAV, SISET, SIDV-GIUV, CIF. Linee-guida per la diagnosi e il trattamento della Trombosi Venosa Profonda. (2000) <sup>24</sup>
- d) American Academy of Family Physicians, American College of Physicians. Management of Venous Thromboembolism: a systematic review for a Practice Guideline. (2007) <sup>25</sup>
- e) Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health Care Guidelines: VTE Thromboembolism (2007) <sup>26</sup>
- f) Belgium Society on Thrombosis and Haemostasis, Belgian Working Group on Angiology. Superficial Thrombophlebitis of the lower limb. Practical recommendation for diagnosis and treatment. (2005) <sup>27</sup>
- g) Société Suisse de Médecine Générale, Société Suisse de Médecine Interne. La thrombophlébite superficielle : une vue d'ensemble. Recommandé/accrédité per la SSMG et la SSMI. (2006) <sup>28</sup>
- h) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Recommandations e bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. (2009) <sup>29</sup>

Le linee guida sopra citate adottano differenti criteri per indicare il peso delle evidenze e la forza delle raccomandazioni. Il GdL ha ritenuto di operarne una sintesi, per cui la gradazione indicata accanto ai principali suggerimenti decisionali è la seguente:

GRADO A: suggerimento supportato da studi clinici controllati e randomizzati, coinvolgenti un ampio numero di pazienti;

GRADO B: suggerimento che deriva da un numero limitato di studi, condotti su campioni relativamente ridotti, o da corrette metanalisi di studi non randomizzati o da registri osservazionali;

GRADO C: suggerimento basato su documenti di consenso tra esperti <sup>30</sup>.

La banca dati prescelta per la ricerca degli aggiornamenti rispetto alle Linee Guida citate è stata Medline Pub-Med.

Durante la revisione delle varie bozze è stato richiesto al gruppo di lavoro di identificare eventuali carenze nei contenuti, ponendo particolare attenzione all'adattamento dei contenuti ai contesti clinico-organizzativi e gestionali italiani, in modo da ottenere un documento di sintesi completo e fruibile.

La veste grafica prescelta comprende tavole sinottiche che raggruppano tutte le indicazioni principali, affiancate da un testo esplicativo.

## **2.4 Integrazione e contestualizzazione dei contenuti**

Il processo di integrazione e contestualizzazione dei contenuti delle LLGG all'interno del PDT è stato uno degli aspetti più dibattuti dal GdL, che ha dovuto tener conto dell'attuale organizzazione assistenziale italiana ma anche dei progetti di rimodulazione indicati dalle autorità regolatorie.

Il Medico di Medicina Generale (MMG) e lo Specialista Vascolare (SV) sono i principali riferimenti perché il paziente con TVS riceva un trattamento medico di qualità (*best medical treatment*). I primi sono organizzati capillarmente sul territorio nazionale ed assistono una popolazione ben identificata e da loro conosciuta; i secondi operano presso strutture ospedaliere o presso ambulatori specialistici territoriali.

Per la realizzazione del *best medical treatment* è necessario che i singoli ruoli ed i rapporti collaborativi tra le due figure professionali siano ampiamente condivisi.

In particolare, come schematizzato in Tabella 1, è il MMG, primo diagnosta e primo terapeuta, che in prima istanza valuta il paziente e procede alla diagnosi clinica di certezza o di sospetto alla luce di quanto è già a sua conoscenza anche rispetto a comorbilità e precedenti anamnestici. Il MMG procederà, nei casi ritenuti necessari per sede, estensione e condizioni del singolo paziente, all'approfondimento diagnostico inviandolo, mediante richiesta di consulenza, allo Specialista Vascolare; quest'ultimo provvederà all'approfondimento clinico strumentale, anche per accertare eventuale coinvolgimento del sistema venoso profondo e valutare l'eventuale rischio di EP, suggerendo altresì eventuali terapie specialistiche. In questi casi, sarà necessaria la condivisione fra SV e MMG del percorso terapeutico personalizzato, per dare al paziente un ruolo veramente centrale condividendone i problemi complessivi in assoluta continuità

assistenziale. Nei casi selezionati di maggiore complessità l'assistenza specialistica ospedaliera dovrebbe attuare la procedura di presa in carico dei pazienti ("intervento gestionale dello SV"), senza necessità di affido formale da parte del MMG per il "passaggio in cura".

La strategia di condivisione del percorso diagnostico-terapeutico e della gestione del follow up rafforzerà il patto a favore del malato, consentendo l'attuazione delle migliori pratiche nei confronti di esso.

**Tabella 1. Ruoli e rapporti collaborativi tra MMG e SV nella gestione del paziente con TVS**

MMG	Diagnosi o sospetto clinico di TVS Approccio terapeutico iniziale Eventuale richiesta di consulenza specialistica per approfondimento diagnostico per terapie specialistiche specifiche <b>In sintesi:</b> a) Valutazione clinica generale; b) Terapia medica di fondo; c) Individuazione dei casi da avviare allo SV per consulenza e/o eventuale presa in carico; c) Follow-up
SV	Prima visita, su richiesta del MMG Esecuzione di esami strumentali Formulazione del percorso di approfondimento diagnostico con eventuale valutazione laboratoristica Indicazioni ed eventuale erogazione delle terapie specialistiche Visite di controllo, su richiesta del MMG o dello stesso SV <b>In sintesi:</b> a) Diagnosi clinico-strumentale; b) Terapia specialistica; c) Gestione dei casi complessi; d) Follow-up
Relazione MMG ↔ SV	<b>MMG:</b> Richiesta di consulenza e/o esami strumentali, fornendo preciso quesito diagnostico e dati anamnestici utili alla valutazione. <b>SV:</b> Referto diagnostico dettagliato e circostanziato, con eventuali suggerimenti terapeutici. Indicazione di eventuali altre consulenze specialistiche da richiedere, e relativa motivazione. Indicazioni di strategia e tattica terapeutica per la gestione comune e condivisa dei casi complessi
Integrazione MMG ↔ SV	Accesso comune e gestione integrata dei dati computerizzati (ove possibile)

## 2.5 Score per la graduazione delle priorità delle prestazioni

E' stato ritenuto opportuno, da parte del GdL, adottare uno score a colori per la gravità del quadro clinico, cui corrisponde la priorità delle prestazioni da erogare, secondo quanto previsto dal sistema sanitario nazionale (Tabella 2).

**Tabella 2: codice colorimetrico di gravità**

CODICE COLORE	DESCRIZIONE	CODICE RICHIESTA
---------------	-------------	------------------

<b>CODICE ROSSO</b>	Quadro clinico che prevede l'intervento del 118.	<b>(Emergenza)</b>
<b>CODICE GIALLO</b>	Quadro clinico che prevede l'avvio del paziente al Pronto Soccorso. Lo Specialista Ospedaliero eseguirà la prestazione su richiesta del Medico di Pronto Soccorso, nel contesto delle procedure locali di triage. In alternativa il MMG può attivare un contatto diretto con il proprio Specialista di riferimento.	<b>U URGENTE</b>
<b>CODICE VERDE</b>	Quadro clinico che prevede prestazioni da eseguire <b>entro 10 giorni</b> dalla richiesta.	<b>BT BREVE TERMINE</b>
<b>CODICE AZZURRO</b>	Quadro clinico che prevede prestazioni da eseguire <b>entro 11-30 giorni</b> dalla richiesta.	<b>D DIFFERIBILE</b>
<b>CODICE BIANCO</b>	Quadro clinico che prevede prestazioni da eseguire <b>entro 180 giorni</b> dalla richiesta.	<b>P PROGRAMMABILE</b>
<b>Nota</b>	<i>Per la TVS solitamente codici giallo e verde</i>	

## 2.6 Aggiornamento

Il gruppo di lavoro prevede un aggiornamento del PDT-TVS almeno triennale, in linea con la durata in carica del Consiglio Direttivo della Società. L'aggiornamento sarà realizzato secondo le direttive del Consiglio Direttivo in carica.

## 2.7 Diffusione e Implementazione

La diffusione del PDT-TVS avverrà mediante pubblicazione dei siti web della SIAPAV e delle Società Partecipanti.

Ritenendo comunque di *per se* insufficiente la sola pubblicazione, il GdL fa espresso invito ai lettori di partecipare alla implementazione del documento, segnalando soprattutto eventuali ostacoli rilevati nella applicazione dello stesso, anche in relazione alla differente tipologia di professionisti coinvolti.

## 2.8 Valutazione dell'impatto

L'Ufficio Ricerche della SIAPAV elaborerà degli indicatori misurabili e monitorabili per valutare l'impatto del Modello di PDT-TVS nella pratica clinica italiana.

## 3. Classificazione della Trombosi Venosa Superficiale

Numerose sono le classificazioni riscontrate in Letteratura <sup>31</sup>; la più completa e più idonea ad un corretto approccio diagnostico e terapeutico è quella clinico-patogenetica, riportata in Tabella 3, che distingue le TVS su vena varicosa o varicoflebiti da quelle su vena sana e da quelle non classificabili nei primi due gruppi: nell'ambito di ciascun gruppo vengono poi distinte varie forme correlate al quadro etiopatogenetico e fisiopatologico.



**Tabella 3. Classificazione delle TVS**

T V S	TVS SU VENA VARICOSA	Sede	Fattori predisponenti	Fattori scatenanti	
		Grande safena, più raramente piccola safena o collaterali	Alterazioni strutturali endoteliali Alterazioni dell'assetto emodinamico	Traumi, microtraumi, infezioni	
	TVS SU VENA SANA	Sede	Fattori determinanti		
		Qualsiasi vena superficiale	Alterazioni della bilancia coagulativa e fibrinolitica Trombofilie congenite	TVS GRAVIDICHE	
				TVS DA CONTRACCETTIVI	
				TVS PARANEOPLASTICHE (*)	
			Alterazioni strutturali o microstrutturali endoteliali	TVS DI BURGER (*)	
				TVS DI BEÇHET	
	TVS DI MONDOR				
	(*) TVS rivelatrici				
ALTRE  (su vena sana o varicosa)	Sede				
	Prevalentemente arti inferiori o superiori	TVS POST-TRAUMATICHE			
		TVS DA USTIONI			
		TVS IATROGENE			
TVS SETTICHE					

#### 4. Approccio clinico-diagnostico alla TVS

La diagnosi di Trombosi Venosa Superficiale è generalmente stabilita sulla base dei segni clinici (rubor, calor, tumor, dolor) lungo il decorso anatomico delle vene superficiali e/o dalla presenza di un cordone sottocutaneo palpabile, duro, caldo e dolente. Tuttavia l'impiego dell'ecocolor Doppler è fortemente raccomandato <sup>16</sup>, data la possibile estensione prossimale ed il possibile coinvolgimento delle vene profonde, ed anche in considerazione della opportunità di definire le caratteristiche della malattia in rapporto alle condizioni della vena interessata, localizzazione e patogenesi.

Spesso, infatti, la TVS presenta una rilevanza clinica che eccede la semplice localizzazione, tanto da dover essere considerata in molti casi come una TVP.

#### **4.1 Condizioni della vena interessata**

Va considerata la diversa presentazione clinica di una TVS su vena varicosa (cordone sottocutaneo duro, rilevato, caldo e dolente in corrispondenza di una precedente varicosità), rispetto ad una TVS su vena sana, che può localizzarsi in qualsiasi distretto, sempre lungo il decorso di una vena superficiale, è spesso recidivante e/o migrante, e talora presentarsi in assenza di segni di flogosi cutanea sovrastante. Una TVS su vena sana è talvolta una TVS paraneoplastica oppure una TVS rivelatrice di neoplasie o di altra patologia non neoplastica: in queste ultime condizioni l'episodio flebotrombotico precede, talora di molti mesi, la fase di *clinical patency* della malattia, per cui la correttezza e la tempestività dell'inquadramento nosografico consente una diagnosi precoce della patologia nascosta, con evidente beneficio per il paziente.

#### **4.2 Localizzazione della TVS (Sede ed estensione)**

Le TVS vanno suddivise in 3 grandi categorie: quelle che coinvolgono un piccolo segmento non associato a varicosità; quelle che coinvolgono un piccolo segmento associato a varicosità; quelle safeniche che coinvolgono un segmento esteso. Questa stratificazione comporta importanti differenze nella gestione diagnostica e nel management terapeutico: le TVS della prima categoria spesso sono correlate ad una malattia sistemica che va individuata e trattata; quelle del secondo gruppo non richiedono approfondimenti diagnostici ma trattamento sintomatico ed eventualmente chirurgico per le varici; quelle del terzo gruppo presentano una frequente associazione con TVP e/o EP, di cui la terapia deve tener conto.

Inoltre, deve essere individuata l'eventuale estensione al circolo profondo, la cui frequenza ha rappresentato e rappresenta tuttora motivo di controversia. Sebbene il primo caso di TVP e conseguente EP letale successivi a TVS fosse stato descritto da Richter già nel 1905, solo la diffusione dello studio US ha permesso di rivelare a volte insospettabili estensioni del processo trombotico ed ha consentito di avere indicazioni più precise circa le dimensioni reali del problema. I numerosi lavori presenti in Letteratura riportano dati non sovrapponibili e talora contrastanti (TVP 6-44%, EP asintomatica 20-33%, EP sintomatica 2-13%): tali oscillazioni possono essere verosimilmente correlate alla diversità della metodica utilizzata, al diverso modo di considerare il coinvolgimento del sistema profondo (trombosi estese per contiguità oppure quelle associate ma non contigue), o anche alla distinzione fra TVS su vena sana e su vena varicosa riportata da alcuni ma non da altri <sup>32</sup>.

## 4.2a Ruolo dell'ecocolordoppler<sup>33</sup>

Cosa chiedere all'ECD	Note
<b>Valutare le dimensioni del trombo</b>	<b>La clinica sottostima le dimensioni del trombo rispetto alla realtà anatomica</b>
<b>Valutare l'estensione del trombo</b>	<b>Possibile coinvolgimento delle vene profonde</b>
<b>Studiare tutto il sistema venoso</b>	<b>Possibile concomitante TVP di vene non contigue</b>
<b>Studiare le "giunzioni" e le valvole ostiali e periostiali</b>	<b>TVS estesa a 2-3 cm dalla giunzione safeno-femorale o safeno-poplitea: trattare come TVP</b>
<b>Studiare le caratteristiche morfo-strutturali del trombo</b>	<b>Trombo ipoecogeno = di probabile recente insorgenza</b>
<b>Studiare l'evoluzione anatomico-strutturale della TVS</b>	<b>Organizzazione o ricanalizzazione</b>

## 4.3 Patogenesi

Altro obiettivo da considerare è stabilire le caratteristiche patogenetiche della malattia, individuando se essa sia idiopatica o secondaria, ed in questo caso se sia sostenuta da una patologia neoplastica; a tal proposito bisogna interrogarsi sulla opportunità di uno screening approfondito oppure limitato, comprendente una valutazione clinica, tests di laboratorio di routine, una radiografia del torace ed una ecografia addome e pelvi e/o TC addome, come indica l'orientamento attuale<sup>33</sup>.

Infine, non va trascurata la ricerca di fattori trombofilici, specie di natura congenita, con l'intento anche di valutare un eventuale ruolo nella progressione della trombosi. Uno studio di De Moerlose, ad esempio, effettuato su un campione di 112 pazienti consecutivi affetti da TVS e confrontato con 180 controlli, ha dimostrato che il Fattore V Leiden era

presente nel 14.3% dei pazienti con TVS e nel 6.1% dei controlli, con una differenza significativa all'analisi statistica; anche la Mutazione G20210A della Protrombina era incrementata nei pazienti con TVS (3.6%) rispetto ai controlli (1.1%) ma la differenza non era significativa <sup>17</sup>. Gillet ha riportato in un gruppo di 100 pazienti con TVS la presenza di alterazioni trombofiliche nel 19.8% dei casi (8 Mutazioni FV Leiden, 3 deficit Prot.C, 2 deficit Prot.S, 2 deficit AT III, 2 LAC), alcuni dei quali caratterizzati da estensione al sistema profondo <sup>18</sup>. Schonauer ha dimostrato in uno studio effettuato su 615 pazienti con TVS che elevate concentrazioni di Fattore VIII rappresentano non solo un fattore di rischio indipendente per le TVS ma anche per episodi di TEV <sup>19</sup>.

Milio et al si sono occupati di valutare se la presenza di fattori trombofilici (FV Leiden, Mutazione G20210A della Protrombina, Mutazione MTHFR C677T) o di deficit di inibitori naturali della coagulazione giocassero un qualche ruolo nella insorgenza delle TVS e nella loro progressione al circolo venoso profondo. I dati riportati confermano l'importanza dei fattori di rischio genetici per la trombosi <sup>20</sup>, ma anche dei deficit degli inibitori <sup>21</sup>, nel determinismo delle TVS, analogamente a quanto ormai precedentemente dimostrato per le TVP. Ciò è particolarmente rilevante per le TVS su vena sana insorte in assenza di altre cause apparenti dimostrabili, piuttosto che per le TVS su vena malata, in cui l'alterazione parietale già di per sé rappresenta un importante stimolo alle complicanze trombotiche. Ma è soprattutto nell'estensione del processo trombotico dal versante superficiale a quello profondo che le alterazioni genetiche trombofiliche, in particolare il Fattore V Leiden e la mutazione dell'enzima MTHFR C677T, ma anche i deficit di inibitori naturali, svolgono un ruolo di assoluta importanza, e ciò indipendentemente dal fatto che la TVS sia insorta su vena sana o su vena malata <sup>32</sup>.

## 5. Approccio terapeutico alle TVS

La terapia delle TVS non può essere attuata secondo uno schema univoco e generalizzato. L'approccio terapeutico <sup>34</sup> infatti deve essere mirato e non può prescindere oltre che dal quadro clinico anche da quello etiopatogenetico.

### 5a.1 TVS su vena varicosa

TVS SU VENA VARICOSA		Codice giallo
Quando sospettarla:	In presenza di cordone sottocutaneo duro, rilevato, caldo e dolente in corrispondenza di una precedente varicosità	

Esami da richiedere:	ECD Venoso arti inferiori <ul style="list-style-type: none"> <li>- valutare l'estensione ed il rischio di embolizzazione</li> <li>- seguire l'evoluzione e stabilire la durata del trattamento</li> <li>- valutare l'eventuale crossectomia</li> </ul>
Management:	<p>Obiettivi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prevenire l'estensione e la possibile embolizzazione</li> <li>- risolvere la flogosi ed il quadro clinico</li> </ul> <p>Trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EBPM o ENF a dosi profilattiche o intermedie per una durata variabile in funzione del quadro clinico (in media 4 settimane) (Grado A) <sup>3 22 35 36</sup></li> <li>- Fondaparinux a dosi profilattiche (2.5 mg/die) per 45 giorni (Grado A) <sup>15</sup></li> <li>- FANS nelle forme poco estese e lontane dalle crosse o da vene perforanti (Grado C)</li> <li>- Compressione graduata (Grado B)</li> </ul> <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme estese al sistema profondo o a 2-3 cm dalle crosse = trattare come TVP</li> <li>- Valutare rischio di EP (se sospetto fondato <b>Codice rosso</b>)</li> <li>- Valutare legatura chirurgica</li> </ul>
<b>Nota</b>	<i>La scelta di un dosaggio più o meno aggressivo di EBPM o ENF è in relazione alla presenza o meno di altri fattori di rischio, all'estensione e gravità del quadro clinico</i>

L'apparente esiguità della sintomatologia e la possibile risoluzione spontanea inducono spesso ad una sottostima dell'impegno diagnostico e terapeutico; in realtà, la varicoflebite può evolvere, specie in soggetti a rischio o con precedenti trombotici, in quadri clinici più impegnativi per il progressivo coinvolgimento del circolo profondo; questo avviene secondo tre modalità <sup>24</sup>, che condizionano altrettanti quadri clinici: a) varicoflebite centripeta (dalla collaterale verso la perforante); b) varicoflebite ascendente (dal basso verso l'alto e quindi dalla safena verso la crosse); c) varicoflebite della crosse (dalla crosse nel circolo profondo).

In tutti i casi di interessamento del circolo profondo, confermato con ecodoppler, il paziente deve essere anticoagulato con eparina frazionata o calcica o fondaparinux alle dosi terapeutiche o intermedie <sup>35 36</sup>. Lo studio ultrasonografico darà indicazioni sulla durata del trattamento e sulla eventuale possibilità, rara, di considerare un intervento di crossectomia. Il trattamento anticoagulante di cui sopra associato ad elastocompressione è da preferire ad altri protocolli che utilizzano l'elastocompressione da sola o associata a legatura della safena o a TAO, perché produce la minor incidenza di estensione del trombo <sup>37</sup>. Al termine del ciclo di trattamento anticoagulante, può essere indicata una terapia con fibrinolitici minori (sulodexide o mesoglicano) in prevenzione secondaria. La

compressione graduata va sempre praticata per ridurre l'edema ed il dolore, facilitare l'adesione del trombo alla parete ed accelerarne la lisi <sup>38</sup>.

## 5a.2 TVS su vena sana

<b>TVS SU VENA SANA</b>		<b>Codice giallo</b>
Quando sospettarla:	In presenza di cordone sottocutaneo duro, rilevato, caldo e dolente o con scarsa componente flogistica in corrispondenza di una vena precedentemente sana di qualsiasi distretto	
Esami da richiedere:	ECD Venoso <ul style="list-style-type: none"> <li>- valutare l'estensione ed il rischio di embolizzazione</li> <li>- seguire l'evoluzione e stabilire la durata del trattamento</li> <li>- ricercare eventuale concomitante TVP</li> </ul>	
Management:	Obiettivi: <ul style="list-style-type: none"> <li>- prevenire l'estensione e la possibile embolizzazione</li> <li>- risolvere la flogosi ed il quadro clinico</li> </ul> Trattamento: <ul style="list-style-type: none"> <li>- EBPM o ENF a dosi profilattiche o intermedie per una durata variabile in funzione del quadro clinico (in media 4 settimane) (Grado A) <sup>3 22 35 36</sup></li> <li>- Fondaparinux a dosi profilattiche (2.5 mg/die) per 45 giorni (Grado A) <sup>15</sup></li> <li>- In alternativa TAO (INR 2-3) per 4 settimane (Grado B) <sup>22</sup></li> <li>- Compressione graduata (Grado B)</li> </ul> Note: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme estese al sistema profondo o a 2-3 cm dalle crosse = trattare come TVP</li> <li>- Valutare rischio di EP (se sospetto fondato <span style="background-color: red; color: white;">Codice rosso</span>)</li> </ul>	
Follow up	Eseguire emocromo e coagulazione dopo 7 giorni Visita di controllo dopo 20 giorni + eventuale ECD Valutare eventuale trombofilia Ricerca neoplasie occulte o altre patologie "rivelabili"	
<b>Nota</b>	<i>La scelta di un dosaggio più o meno aggressivo di EBPM o ENF è in relazione alla presenza o meno di fattori di rischio, all'estensione e gravità del quadro clinico. La TAO è preferibile nei pazienti con stati trombofilici, progressione e recidive multiple</i>	

Come riportato in Tabella 3, costituiscono un gruppo eterogeneo per patogenesi e clinica, ma hanno come caratteristica comune la normalità della vena su cui si impiantano; comprendono anche le TVS "rivelatrici", che rappresentano un sintomo "sentinella" di altre patologie, neoplastiche e non.

Le TVS in gravidanza si verificano frequentemente, e sono correlate a quelle modificazioni ormonali e coagulative (aumento del progesterone, produzione di estriolo, deficit di Proteina S, aumento dei fattori VII, VIII, X e fibrinogeno, ridotta deformabilità eritrocitaria), che unitamente alle alterazioni emodinamiche (stasi, congestione pelvica) scatenano l'evento trombotico <sup>39 40</sup>. La terapia si basa sull'impiego di eparina, calcica o frazionata, che non supera il filtro placentare e pertanto può essere utilizzata con assoluta sicurezza,

diversamente dai FANS e dagli steroidi, che invece possono essere responsabili di malformazioni fetali. La compressione graduata è d'obbligo, mentre sono controindicati per l'effetto teratogeno gli anticoagulanti orali, specie nel primo trimestre, ma sono consentiti nel puerperio. Mancano ad oggi studi specifici con Fondaparinux, per cui questo farmaco è sconsigliato.

Le TVS da contraccettivi riconoscono moventi etiopatogenetici analoghi a quelle gravidiche e sono favorite dalla concomitante presenza di anomalie genetiche della coagulazione (fattore V Leiden, mutazione del gene G20210A della protrombina, sindrome da anticorpi antifosfolipidi) <sup>17</sup>. La sospensione del contraccettivo è necessaria e riduce i sintomi ma deve essere consigliata la terapia farmacologica e fisica specifiche.

Le TVS paraneoplastiche sono correlate a fattori specifici, quali la produzione di sostanze procoagulanti (tromboplastina tissutale, cancer procoagulant) o a fattori generali, connessi alla reattività dell'ospite (alterazioni del metabolismo proteico, infiltrazione gangliare e della parete venosa, modificazioni emodinamiche): esse possono manifestarsi in qualsiasi distretto e sono solitamente "saltanti" o "migranti". L'evidenza di TVS con tali caratteristiche ed in assenza di manifestazioni di altra patologia, deve far sospettare, e di conseguenza ricercare, una neoplasia occulta (pancreas, polmone, stomaco, colon, ovaie, prostata). La terapia deve essere mirata sia alla risoluzione del processo trombotico sia verso la neoplasia stessa. Le TVS paraneoplastiche rientrano nel gruppo delle TVS "rivelatrici" (Tabella 4), analogamente alle TVS idiopatiche, come venivano un tempo denominate quelle forme senza causa apparente, ma alla base delle quali molto spesso si pone uno stato trombofilico legato ad alterazioni congenite o alla presenza di anticorpi anticardiolipina <sup>41</sup>.

Le TVS legate ad anomalie dell'endotelio sono solitamente ad evoluzione benigna, senza diffusione al circolo profondo, talora "rivelatrici" come quella di Buerger, talora "migranti", talvolta localizzate alla parete toracica anterolaterale, come quella di Mondor, che invece può essere associata a neoplasie o stati di ipercoagulabilità. In ogni caso, il trattamento è rivolto al controllo della flogosi, con farmaci antinfiammatori steroidei o non steroidei, raramente si fa ricorso all'eparina; l'ASA a dosi antiflogistiche ed i farmaci agenti a livello endoteliale quali i GAG possono essere utili per il controllo dei sintomi e la stabilizzazione del risultato.

#### **Tabella 4.** Forme morbose che possono sottostare ad una TVS

Neoplasie
-----------

Ernia jatale
Malattia di Buerger e di Beçhet, arteriti di Horton e Takayasu
Collagenopatie (LES, panarterite nodosa)
Malattie dismetaboliche (diabete mellito, iperuricemia)
Emopatie e coagulopatie (anemia ipocromica, policitemia secondaria, m. di Vaquez, leucemie, m. di Hodgkin, trombocitosi primitive o secondarie, trombofilie acquisite o congenite, crioglobulinemia e crioagglutininemia, emoglobinuria parossistica notturna)
Patologie infettive e virali (tifo, influenza, foci dentari, genitali, urinari), tubercolosi, afte orali o genitali
Neoplasie delle vene
Patologie iatrogene da farmaci (chemioterapici, antitumorali)

### 5a.3 TVS altre

TVS "altre" <span style="float: right;">Codice giallo o Codice verde</span>	
Quando sospettarla:	In presenza di stria o cordone sottocutaneo caldo e dolente lungo il decorso di una vena traumatizzata o utilizzata per infusione, scleroterapia o inserimento di CVC, o in soggetto con focolaio settico
Esami da richiedere	Talora ECD Venoso (secondo giudizio clinico)
Management:	<p>Obiettivi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- risolvere la flogosi ed il quadro clinico</li> </ul> <p>Trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rimozione della causa (Grado C)</li> <li>- FANS per via sistemica o topica (Grado C)</li> <li>- Eventuale antibioticoterapia nelle forme settiche (Grado C)</li> <li>- Compressione graduata (Grado B)</li> <li>- EBPM o Fondaparinux solo in casi selezionati (Grado C)</li> </ul>

Nelle TVS di questo gruppo, generalmente correlate a causa esogena, il primo provvedimento terapeutico da adottare è la rimozione dell'agente causale, ove esso persista, come nel caso delle forme iatrogene, in cui è rappresentato da un elemento meccanico (ago, cannula o catetere) o chimico (sostanze endoteliolesive quali soluzioni ipertoniche, chemioterapici, antitumorali, mdc). La terapia specifica si avvale di farmaci antinfiammatori steroidei o non steroidei per uso orale o topico <sup>22</sup> e della compressione graduata (a seconda della sede); solo nei casi, estremamente rari, di estensione al circolo profondo, si ricorre alla terapia eparinica, mentre nelle TVS settiche va associata la terapia antibiotica <sup>42</sup>.



## **5b. Approccio terapeutico in relazione al quadro clinico delle TVS**

L'altro elemento che condiziona ed orienta la scelta terapeutica nelle TVS è la localizzazione e l'estensione. Le linee guida<sup>24</sup> distinguono tre diverse evenienze:

### **5b.1 TVS della grande safena aggettante in vena femorale comune**

Va considerata a tutti gli effetti una TVP e trattata come tale con terapia anticoagulante. Diversamente da quanto avveniva in passato, allorchè vi era chi sosteneva<sup>43</sup> che una legatura della giunzione safeno-femorale associata a stripping era superiore alla terapia anticoagulante standard in termini di rapidità di miglioramento dei sintomi e presentava un migliore rapporto costo-beneficio, e chi, invece, riportava i vantaggi in termini socio-economici della terapia con EBPM<sup>44</sup>, oggi "*We recommend medical treatment with anticoagulants over surgical treatment (Grade 1B)*"<sup>22</sup>. L'approccio chirurgico può, comunque, trovare indicazioni in casi selezionati (controindicazione o intolleranza al trattamento anticoagulante, TVS gravidiche).

### **5b.2 TVS della grande e della piccola safena non estesa al sistema profondo**

La terapia di scelta è l'EBPM (in rapporto al peso del soggetto, a dosi terapeutiche) protratta per 2-4 settimane o il Fondaparinux (2.5 mg in unica somministrazione giornaliera) per 45 giorni<sup>15</sup> o l'eparina calcica (25000 U/die in 2 somministrazioni sottocutanee, mantenendo l'aPTT tra 1,5 e 2,5 volte il valore di controllo).

Le EBPM ed il Fondaparinux risultano più maneggevoli in funzione della possibilità di trattamento senza monitoraggio laboratoristico, con l'esclusione del monitoraggio piastrinico nell'uso prolungato di EBPM. E' tuttavia da segnalare che fondaparinux è oggi in Italia l'unico farmaco che presenta in CRP l'indicazione al trattamento della TVS sintomatica in assenza di TVP, per cui il suo impiego potrebbe già inizialmente essere adottato dai MMG. Tuttavia, va tenuto in considerazione, il rapporto costo-beneficio<sup>45</sup>, anche se i dati riportati fanno riferimento al contesto USA, ove il costo della terapia con fondaparinux e di conseguenza il rapporto costo/beneficio risultano sostanzialmente superiori al contesto italiano. Alcuni suggeriscono di associare la legatura della crosse quando il processo trombotico arriva a 3 cm dalla giunzione safeno-femorale (o safeno-poplitea)<sup>46</sup> ed i segni di flogosi al terzo superiore di coscia. Uno studio retrospettivo<sup>47</sup> riporta un'incidenza di TEV, in un follow up di 5 anni, in pazienti con TVS trattati con legatura precoce della safena dello 0.75% e di EP dello 0,5%, valori sensibilmente inferiori rispetto ai dati riportati da altri Autori per pazienti trattati farmacologicamente.

### **5b.3 TVS in altre sedi**

E' indicata l'eparina calcica o EBPM a dosi profilattiche per due settimane associata ad antinfiammatori. Nelle varicoflebiti insorgenti su gavocchioli varicosi grandi e dolenti possono essere proposte la flebotomia e lo svuotamento o spremitura. Di estrema importanza è il bendaggio elastocompressivo, con bende ad elasticità medio-alta con basso differenziale pressione di lavoro/pressione di riposo. Una volta risolto l'episodio acuto è consigliabile la flebochirurgia, se si è trattato di TVS su vena varicosa (stripping) o di TVS di vene collaterali (flebectomia distrettuale) <sup>48</sup>.

Nel considerare la possibilità di una delle opzioni chirurgiche indicate nei paragrafi precedenti va tuttavia tenuto presente che l'approccio chirurgico è comunque gravato da una più elevata incidenza di eventi TEV, rispetto al trattamento anticoagulante, come dimostrato dal braccio placebo del sottogruppo dello studio CALISTO <sup>15</sup> che è stato avviato a procedure chirurgiche di trombectomia o di deconnessione. E' pertanto opportuno, qualora si optasse per una soluzione chirurgica, non omettere il trattamento con EBPM o Fondaparinux.

### **5c. Prospettive future**

Non esistono a tutt'oggi trials d'intervento che abbiano valutato i nuovi anticoagulanti orali (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, etc) nel trattamento della TVS.

Date le caratteristiche farmacologiche (rapidità d'azione, risposta prevedibile, somministrazione orale ed a dose fissa) e l'efficacia già dimostrata nella prevenzione del TEV, specie in chirurgia ortopedica, e nel trattamento di patologie cardiache (Sindromi coronariche acute, fibrillazione atriale), si ha motivo di ritenere che possano trovare, a breve, razionale applicazione in questa patologia.

### **Bibliografia**

1. Casati G, Panella M, Di Stanislao F, Vichi MC, Morosini P. Gestione per processi professionali e percorsi assistenziali. Progetto Formazione Qualità ISS, ARM, MS. Manuale 1, marzo 2005. <http://www.epicentro.iss.it/focus/ocse/Cap1-Percorsi.pdf>.
2. Bruno P. Guida pratica alla Direzione di Struttura Complessa in Sanità. Il sole 24 ore, 2009.
3. Bicheno J, Portioli Staudacher A. Metodologie e Tecniche per la "Lean". Pitagora ed. Bologna,

2009.

4. Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice: from development to use. Washington DC: National Academic Press, 1992.
5. UNI EN ISO 9000:2005 – Capitolo 3.4 – Termini relativi al processo e al prodotto.
6. CEPAS, “Raggiungere i risultati con la gestione per processi”, Franco Angeli, 2006.
7. Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis : risk factors, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:393-7.
8. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:10-7.
9. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglini U, et al. First Ambulatori Screening on Thromboembolism ((FAST) Study Group. The first ambulatori screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:1459-66.
10. Décousus H, Bertolotti L, Frappé P, Becker F, Jaouhari AE, Mismetti P, et al. Recent findings in the epidemiology, diagnosis and treatment of superficial-vein thrombosis. *Thromb Res* 2011;127 (s3):S81-S85.
11. Decousus H, Leizorovicz. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost* 2005;3:1149-51.
12. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, Camporese G, Mazzola MC, Salmistraro G, et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 1999;30:1113-5.
13. Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism: a large prospective epidemiological study. *Ann Intern Med* 2010;152:218-24.
14. Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, Brisot D, Lausecker M, Gillet LJ, et al. The OPTIMEV SFMV investigators. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV Study. *Thromb Haemost* 2010;152:218-24.
15. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
16. Litzendorf ME, Satiani B. Superficial venous thrombosis: disease progression and evolving treatment approaches. *Vasc Health and Risk Managem* 2011;7:569-75.
17. de Moerlose P, Wutschert R, Heinzmann M, Perneger T, Reber G, Bounameaux H. Size of lower limbs: influence of Factor V Leiden, Factor G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998;80:239-41.
18. Gillet JL, Perrin M, Cayman R. Thromboses veineuses superficielles des membres inferieurs. *J de Maladies Vasc* 2001 ;26 :16-22.
19. Schonauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2003;37:834-8.
20. Milio G, Siragusa S, Minà C, Amato C, Corrado E, Grimaudo S, et al. Superficial venous thrombosis: prevalence of common genetic risk factors and their role on spreading to deep veins. *Thromb Res* 2008;123:194-9.
21. Milio G, Siragusa S, Malato A, Grimaudo S, Pinto A. Superficial venous thrombosis: role of inherited deficiency of natural anticoagulants in extension to deep veins. *Int Angiol* 2009;28:298-302.
22. American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy for venous thromboembolic disease: ACCP-BCPG (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008;133(suppl 6):454S-545S.
23. Collegio Italiano di Flebologia (C.I.F.). Linee Guida sulla diagnosi, prevenzione e terapia della Malattia Tromboembolica. *Acta Phlebologica* 2003;4(1-2):53-75.
24. SIAPAV, Siset, SIDV-GIUV, CIF. Linee-guida per la diagnosi e il trattamento della Trombosi Venosa Profonda. *Minerva Cardioangiologica* 2000;48(7-8):201-75.
25. American Academy of Family Physicians, American College of Physicians. Management of Venous Thromboembolism: a systematic review for a Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:211-22.

26. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health Care Guidelines: VTE Thromboembolism (8<sup>th</sup> Edition). 2007 www.icsi.org.
27. Belgium Society on Thrombosis and Haemostasis, Belgian Working Group on Angiology. Superficial Thrombophlebitis of the lower limb. Practical recommendation for diagnosis and treatment. Acta Chir Belg 2005;105:145-7.
28. Société Suisse de Médecine Générale, Société Suisse de Médecine Interne. La thrombophlébite superficielle : une vue d'ensemble. Recommandé/accredité par la SSMG et la SSMI. Forum Med Suisse 2006;6:190-5.
29. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Recommandations e bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. 2009 www.afssaps.fr.
30. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a clinical appraisal. Lancet 2000;355(9198):103-6.
31. Andreozzi GM, Verlato F. Superficials veins thrombophlebitis. Min Cardioangiol 2000;48(12 s1):9-14.
32. Milio G, Amato C, Ferrara F, Cospite V, Genova C, Cospite M. Trombosi venose superficiali ed estensione al circolo profondo: ruolo dei fattori di rischio genetico per la trombosi. Min Cardioangiol 2003;51(6 s 1):213-5.
33. Milio G. Moderno approccio alla trombosi venosa superficiale. Min Cardioangiol 2010;58(6 s1):73-5.
34. Agus GB, Allegra C, Antignani PL, Arpaia G, Bianchini G, Botta G, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. Int Angiol 2005;24:107-68.
35. The STENOX Study Group. A randomized double-blind comparison of low-molecular-weight-heparin, a non-steroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial-vein thrombosis. Arch Intern Med 2003;163:1657-63.
36. The VESALIO Investigators Group. High vs low doses of low-molecular-weight-heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. J Thromb Haemost 2005;3:1152-7.
37. Belcaro G, Nicolaidis AN, Erpichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomised, controlled, follow-up study. Angiology 1999;50:523-9.
38. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, Botta G, Cataldi A, Gasbarro V, et al. Linee guida sulla terapia elastocompressiva. Acta Phleb 2000;1(s2):3-26.
39. James KV. Venous thrombotic complications of pregnancy. Cardiovasc Surg 1996;6:777-82.
40. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Superficial vein thrombosis : incidence in association with pregnancy and prevalence of thrombophilic defects. Thromb Haemost 1998;79:741-2.
41. Pereira de Godoy JM, Batigalia F, Braile DM. Superficial thrombophlebitis and anticardiolipin antibodies. Angiology 2001;52:127-9.
42. Scaramuzzino L, De Franciscis S. La terapia delle tromboflebiti superficiali. In: Mancini S, eds. Trattato di Flebologia e Linfologia. Torino, UTET 2001; vol I:331-49.
43. Sullivan V, Denk PM, Sonnad SS, Eagleton MJ, Wakefield TW. Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system. J Am Coll Surg 2001;193:556-62.
44. Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight-heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. Vasc Endovascular Surg 2003 ;37:415-20.
45. Blondon M, Righini M, Bounameaux H, Veenstra DL. Fondaparinux for isolated superficial-vein thrombosis of the legs : a cost-effectiveness analysis. Chest 2011; [epub ahead of print].
46. Bergan JJ. Surgical management of superficial and deep femoral venous thrombosis. In: Ernst CB, Stanley JC, eds. Current therapy in vascular surgery. Philadelphia, BC Decker Inc 1991;972-4.
47. Krause U, Kock HJ, Kroger K, Albrecht K, Rudofsky G. Prevention of deep venous thrombosis associated with superficial thrombophlebitis of the leg by early saphenous vein ligation. VASA 1998;27:43-8.

48. Lohr JM, McDevitt DT, Lutter KS, Roedersheimer LR, Sampson MG. Operative management of greater saphenous vein thrombophlebitis involving the saphenofemoral junction. Am J Surg 1992;164:269-75.

## APPENDICE

### ***Elenco dei partecipanti al Gruppo di lavoro:***

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| ○ Glauco Milio, <i>team leader</i> | SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale) |
| ○ Giuseppe Maria Andreozzi         | SIAPAV (Presidente Nazionale)          |
| ○ Donatella Alesso                 | Metis – FIMMG                          |
| ○ Leonardo Aluigi                  | SIDV-GIUV                              |
| ○ Pier Luigi Antignani             | SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale) |
| ○ Enrico Arosio                    | SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale) |
| ○ Guido Arpaia                     | SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale) |
| ○ Giuseppe Camporese               | SIAPAV (Sezione Triveneto)             |
| ○ Claudio Cimminiello              | SIAPAV (Ufficio Studi e Ricerche)      |
| ○ Basilio Crescenzi                | SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale) |
| ○ Gianmarco De Donato              | SICVE                                  |
| ○ Sergio De Marchi                 | SIAPAV (Sezione Triveneto)             |
| ○ Michelangelo M. Di Salvo         | SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale) |
| ○ Alessandro Filippi               | SIMG                                   |
| ○ Bruno Gossetti                   | SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale) |
| ○ Domenico Grimaldi                | Metis – FIMMG                          |
| ○ Renzo Laurora                    | SIMG                                   |
| ○ Giustino Marcucci                | SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale) |
| ○ Gualtiero Palareti               | SISSET                                 |
| ○ Guido Sanna                      | Metis – FIMMG                          |
| ○ Carlo Setacci                    | SICVE                                  |
| ○ Adriana Visonà                   | SIAPAV (Sezione Triveneto)             |