

ITALIAN JOURNAL
OF
VASCULAR
AND
ENDOASCULAR
SURGERY

OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY
OF VASCULAR AND ENDOASCULAR SURGERY

V O L . 2 3 • S u p p l . 2 • N . 4 • D I C E M B R E 2 0 1 6

**LINEE GUIDA SICVE-SIF
2016**

della Società Italiana
di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare
e della
Società Italiana di Flebologia



P U B L I S H E D B Y M I N E R V A M E D I C A

Italian Journal of
VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY

Vol. 23

Dicembre 2016

Suppl. 2 al N. 4

INDICE
**LINEE GUIDA SICVE-SIF
2016**

*della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare
e della
Società Italiana di Flebologia*

1

Presentazione

12.1. PARTE PRIMA

3

12.1.1. Chirurgia delle varici degli arti inferiori

6

12.1.2. Chirurgia delle vene perforanti

8

12.1.3. Chirurgia del reflusso venoso profondo

9

12.1.4. Chirurgia della malattia venosa pelvica

10

12.1.5. Trombolisi e trombectomia chirurgica

11

12.1.6. Trattamento delle ostruzioni croniche femoro-iliaco-cavali

12

12.1.7. Posizionamento di un filtro cavale

12.2. PARTE SECONDA

16

12.2.1. Trombosi venosa superficiale

19

12.2.2. La scleroterapia per il trattamento dei disturbi venosi cronici

28

12.2.3. Terapia medica della malattia venosa cronica

34

12.2.4. Ulcera venosa degli arti inferiori

LINEE GUIDA SICVE-SIF

**SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA VASCOLARE
ED ENDOVASCOLARE**

e

SOCIETÀ ITALIANA DI FLEBOLOGIA



Società Italiana di Chirurgia
Vascolare ed Endovascolare



Fondata nel 1986

S.I.F.
Società Italiana di Flebologia

Consiglio Direttivo SICVE

Presidente: Nicola Mangialardi
Presidente Incoming: Andrea Stella
Past President: Roberto Chiesa
Segretario: Patrizio Castelli
Consiglieri: Stefano Camparini, Antonio Freyrie,
Andrea Gaggiano, Pierluigi Giorgetti, Bruno Gossetti,
Antonio M. Jannello, Maurizio Taurino

Consiglio Direttivo SIF

Presidente: Heinrich Ebner
Presidente Fondatore: Giuseppe Genovese
Presidente Onorario: Roberto Bisacci
Past President: Marco Apperti
Vicepresidenti: Gennaro Quarto, Marco Viani
Segretario Generale: Claudio Rosco
Tesoriere: Antonio Sellitti
Consiglieri: Marcello Bernardini, Benedetto Bernardo,
Nicola Chiulli, Roberto Di Mitri, Riccardo Piccioli,
Olindo Pieroni, Massimo Pisacreta, Giovanni M. Spinelli,
Enzo Strati, Antonio Tori

Comitato SICVE per le Linee Guida

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

Comitato SIF per le Linee Guida

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

Autori

FRANCESCO STILLO ¹ (*Coordinatore SICVE*), HEINRICH EBNER ² (*Coordinatore SIF*), GAETANO LANZA ³ (*Metodologo*), GIOVANNI B. AGUS ⁴, MARCO APPERTI ⁵, EUGENIO BERNARDINI ⁶, GIUSEPPE BIANCHINI ⁷, STEFANO CAMPARINI ⁸, ALDO CRESPI ⁹, ANTONIO DE FIORES ¹⁰, STEFANO DE FRANCISCIS ¹¹, WALTER DORIGO ¹², GUGLIELMO EMANUELLI ¹³, FRANCESCO FERRARA ¹⁴, GIUSEPPE GENOVESE ¹⁵, ELENA GIACOMELLI ¹⁶, BENEDETTA GIANNASIO ¹⁶, BRUNO GOSSETTI ¹⁷, ANTONELLO MUSIANI ¹⁸, GENNARO QUARTO ¹⁹, ANTONIO SELLITTI ²⁰, GIOVANNI M. SPINELLI ²¹

¹*Centro Malformazioni Vascolari, Casa di Cura Guarnieri, Roma e Villa Verde, Reggio Emilia, Italia;*

²*Associazione Atesina per lo Studio delle Malattie Chirurgiche dei Vasi e del Torace, Bolzano, Italia;*

³*UOC Chirurgia Vascolare, Ospedale Multimedica IRCCS, Castellanza (Varese), Italia;*

⁴*Chirurgia Vascolare, Università degli Studi, Milano, Italia;*

⁵*Centro Interuniversitario per la Ricerca e Formazione in Flebologia, Perugia, Italia;*

⁶*Studio Flebologico Bernardini, Livorno, Italia;*

⁷*Divisione di Chirurgia Vascolare, Centro Angiomi, IRCCS Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma, Italia;*

⁸*UOC Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari, Italia;*

⁹*SS Prevenzione e Cura Lesioni Vascolari ASL NO, Novara, Italia;*

¹⁰*Laboratorio di Diagnostica Vascolare, Clinica Guarnieri, Roma, Italia;*

¹¹*Cattedra di Chirurgia Vascolare, Università Magna Grecia, Catanzaro, Italia;*

¹²*Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Italia;*

¹³*U.F. Chirurgia Vascolare, Istituti Clinici Zucchi, Monza, Italia;*

¹⁴*Studio Flebologico Ferrara, Acerra, Napoli, Italia;*

¹⁵*Centro Interuniversitario per la Ricerca e Formazione in Flebologia, Perugia, Italia;*

¹⁶*Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Italia;*

¹⁷*Cattedra di Chirurgia Vascolare Università degli Studi "La Sapienza", Policlinico Umberto I, Roma, Italia;*

¹⁸*SS Prevenzione e Cura Lesioni Vascolari ASL NO, Novara, Italia;*

¹⁹*Dipartimento Universitario di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Federico II, Napoli, Italia;*

²⁰*Servizio di Angiologia e Flebologia Chirurgica Asl Salerno, Nocera/Pagani, Italia;*

²¹*Studio Flebologico Spinelli, Perugia, Italia*

Presentazione

Questo Capitolo sulle Linee Guida dedicate alla Flebologia completa la gamma degli altri Capitoli finora pubblicati dalla SICVE (Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare) ed è il frutto di una stretta e intensa collaborazione con la SIF (Società Italiana di Flebologia) che si tramanda e si rinnova ormai da tempo in varie occasioni ed eventi congiunti culturali, educativi e formativi.

La caratterizzazione prettamente chirurgica della SICVE e quella prevalentemente medica della SIF hanno permesso di impostare e produrre due parti di Linee Guida: una prima parte che comprende argomenti di interesse più interventistico e una seconda parte di interesse più medico-farmacologico-conservativo. In ogni caso entrambe le componenti costituiscono e vanno considerate un unicum, essendo state condivise fin dall'origine da entrambe le Società tramite propri rappresentanti ed esperti. Sono stati d'altronde rispettati i corretti criteri e percorsi metodologici che sono come di norma alla base della costruzione delle Linee Guida e che, partendo dalla revisione più ampia e critica possibile della letteratura, quindi medicina basata sull'evidenza, includono poi anche le considerazioni basate sull'esperienza e sul consenso intersocietario, comprese quelle inerenti la praticità e l'applicabilità nel mondo reale. Esse rispecchiano quindi le impostazioni e raccomandazioni attualmente vigenti e come tali saranno da riaggiornare negli anni a seguire.

I suggerimenti e soprattutto le Raccomandazioni di queste Linee Guida possiedono il valore aggiunto della multi professionalità intersocietaria, per cui esse acquistano più rilevanza scientifica e maggior credito e interesse per la best practice, come da tempo indicato ed auspicato dai critici e revisori in letteratura e anche di recente dalle Istituzioni socio-sanitarie nel nostro Paese.

L'augurio e l'auspicio è che esse possano concorrere a rinsaldare il rapporto non solo tra le due Società, che si declinerà in ulteriori pubblicazioni di opportuni altri argomenti e necessari e indispensabili aggiornamenti, ma anche tra gli esperti, gli autori, il mondo professionale variegato medico e chirurgico, gli amministratori sanitari e per ultimo ma non certo ultimo i pazienti.

Un ringraziamento particolare infine va ai Direttivi e Comitati per le Linee Guida, e agli autori e revisori di entrambe le Società.

NICOLA MANGIALARDI
Presidente SICVE

HEINRICH EBNER
Presidente SIF

12.1. Parte Prima

Indice

- 12.1.1. Chirurgia delle varici degli arti inferiori
- 12.1.2. Chirurgia delle vene perforanti
- 12.1.3. Chirurgia del reflusso venoso profondo
- 12.1.4. Chirurgia della malattia venosa pelvica
- 12.1.5. Trombolisi e trombectomia chirurgica
- 12.1.6. Trattamentodelle ostruzioni croniche femoro-iliaco-cavali
- 12.1.7. Posizionamento di un filtro cavale

Premessa metodologica

Questa prima parte delle Linee Guida di Flebologia è dedicata al trattamento prevalentemente chirurgico delle patologie venose.

La metodologia seguita in questa Parte Prima è quella dell'ACC-AHA adottata da SICVE per altre Linee Guida (Lanza G, Bignamini A, Ricci S. Metodologia. Linee Guida SICVE. Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2015 September;22-3 Suppl 2:3-12).

12.1.1. Chirurgia delle varici degli arti inferiori

La prevalenza attuale delle varici a carico degli arti inferiori è del 10-50% nella popolazione adulta maschile e del 50-55% in quella femminile. La malattia varicosa è presente nel 10-33% delle donne e nel 10-20% dei maschi adulti. La trasmissibilità ereditaria dei disturbi venosi è discussa. L'incidenza di varici in persone con o senza fattori ereditari trasmissibili varia dal 44% al 65% in presenza dei suddetti fattori verso il 27-53% in loro assenza. La malattia varicosa colpisce prevalentemente il sesso femminile fino alla quinta-sesta decade, successivamente non si notano significative differenze fra i sessi. Numerosi studi epidemiologici correlano l'incidenza delle varici con la gravidanza e con il numero dei parti. Esse variano dal 10% al 63% in donne con figli *versus* 4-26% in nullipare. La relazione fra varici e peso corporeo è

stata esaminata da vari autori. Persone in sovrappeso, specie se di sesso femminile e abitanti in aree civilizzate, soffrono maggiormente di malattia varicosa rispetto a soggetti di peso normale. Per quanto concerne la localizzazione anatomica, le varici si manifestano abitualmente ad entrambi gli arti inferiori, dal 39% al 76% dei casi. È ampiamente riconosciuto che alcuni stati occupazionali, particolarmente quelli che obbligano a un prolungato ortostatismo, si associno con maggiore prevalenza di varici anche se una tale correlazione è estremamente difficile da dimostrare sul piano statistico. L'ipertensione, il fumo di sigaretta, la stipsi non si sono rivelati fattori di rischio statisticamente significativi e correlabili alla patologia varicosa.

L'edema e la comparsa di lesioni trofiche, l'iperpigmentazione e l'eczema, variano dal 3% all'11% della popolazione. Lo sviluppo di nuovi sintomi/anno è circa l'1% per l'edema e lo 0.8% per modeste dermatopatie. Ulcere venose in fase attiva si ritrovano in circa lo 0.3% della popolazione adulta occidentale e la prevalenza globale di ulcere attive e guarite si attesta sull'1% con sconfinamento oltre il 3% negli ultrasessantenni. La prognosi delle ulcere è poco favorevole tendendo esse a guarire in tempi lunghi e a recidivare con grande facilità. Il 50-75% ripara in 4-6 mesi mentre il 20% resta aperto a 24 mesi e l'8% a 5 anni.

Lo scopo della chirurgia è la risoluzione del reflusso patologico con l'asportazione delle varici e/o la bonifica dell'ulcera a scopo sintomatologico, preventivo o terapeutico del quadro clinico in atto e delle possibili complicanze, fermo restando il carattere evolutivo dell'insufficienza venosa cronica. Il paziente operato necessita per questo motivo di controlli clinici e strumentali nel tempo.

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

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

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

Chirurgia ablativa

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

SAFENECTOMIA PER STRIPPING

Lo stripping può interessare sia la grande safena (safenectomia interna) che la piccola safena (safenectomia esterna). Nel primo caso lo stripping può essere lungo (con asportazione della grande safena dallo sbocco safenico in femorale, fino al malleolo tibiale), medio (dallo sbocco al terzo medio di gamba), corto (dallo sbocco al terzo superiore di gamba), e ultracorto (dallo sbocco al terzo inferiore o medio di coscia). Lo stripping ha rappresentato per lungo tempo la tecnica standard del trattamento chirurgico delle varici, la più studiata e l'unica che è stata comparata alla scleroterapia e alla crossectomia da sola o associata alla scleroterapia. Nei loro riguardi lo stripping si è dimostrato più efficace e valido in molti studi clinici sino agli anni '90, soprattutto in un follow-up a lungo termine. Oggi è da considerarsi una tecnica alternativa alle moderne procedure obliterate endovascolari come emerso da review sistematiche e meta-analisi¹⁻⁴. L'asportazione dei tronchi safenici infine può essere associata alle varicectomie di coscia e/o di gamba e alla sezione/legatura delle perforanti insufficienti, completando la finalità emodinamica anche attraverso l'exeresi di altre vie di reflusso.

CROSSECTOMIA

La crossectomia semplice consiste nella deconnessione safeno-femorale o safeno-poplitea, con legatura e sezione di tutte le collaterali dello sbocco. Essa re-

alizza documentati risultati funzionali, ma è stata in passato considerata inferiore rispetto allo stripping nel trattamento delle varici. Recenti esperienze tendono a far preservare le collaterali superiori come la circonflexa iliaca superficiale e, soprattutto, l'epigastrica superficiale sotto la definizione di crossectomia selettiva emodinamica⁵⁻⁷. A volte, infine, si tende a preservare i rami affluenti allo sbocco pur asportando la safena sottostante⁸. Non sono peraltro disponibili dati pubblicati in letteratura di forte evidenza scientifica.

FLEBECTOMIE

Non esistono sostanziali mutamenti nell'utilizzo di questo gesto tecnico, ormai consolidatosi nella pratica flebologica. Le flebectomie con mini-incisioni, secondo la tecnica di Muller, possono essere attuate sia come metodo di cura delle varici a sé stante, sia come complemento degli altri interventi chirurgici. La resezione e l'ablazione per via endoscopica di varicosità, mediante elettroresezione venosa e sonda luminosa idroresecante con soluzione tumescente, prospettata ormai da tempo come possibile avanzamento tecnico, non ha tuttavia risposto adeguatamente alle aspettative.

Chirurgia conservativa

La finalità della chirurgia conservativa è quella di trattare le varici, mantenendo una safena drenante e non più refluyente: la direzione del flusso safenico potrà essere fisiologica oppure invertita e diretta verso la cosiddetta perforante di rientro. Anche queste tecniche conservative, per la cui realizzazione è assolutamente necessario lo studio preoperatorio con eco-color-Doppler, possono essere associate alla flebectomia secondo Muller.

VALVULOPLASTICA ESTERNA SAFENO-FEMORALE

Il razionale del trattamento è basato sull'osservazione istologica che negli stadi iniziali le cuspidi valvolari sono ancora sane, ma non più continenti per la dilatazione della parete vasale. È indispensabile a tale scopo la dimostrazione ecografica di cuspidi mobili e non atrofiche a livello della valvola terminale e/o preterminale della grande safena. La finalità dell'intervento è quella di ridurre la dilatazione parietale, riaccostando così i foglietti valvolari. A questo scopo si possono

usare o delle suture dirette della parete o il cerchiaggio con materiali protesici esterni. La valvuloplastica esterna della grande safena, a livello della valvola terminale e/o sub-terminale, può rappresentare una valida terapia del reflusso safenico in circa il 5% dei pazienti con insufficienza venosa cronica da incontinenza valvolare safeno-femorale.

CORREZIONE EMODINAMICA (CHIVA)

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

CHIVA 1.—Essa consiste nella deconnessione safeno-femorale con conservazione delle collaterali sbocco safenico non refluenti e nella deconnessione dalla safena di tutte le tributarie insufficienti con o senza flebectomia. La perforante di rientro potrà o meno essere trattata con legatura-sezione della safena al di sotto del suo sbocco, ottenendo così la sua terminalizzazione. La buona riuscita emodinamica dell'intervento è data dalla presenza di un flusso retrogrado.

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

Gli interventi CHIVA, pur validati da studi randomizzati, rimangono limitati per numero e difficoltà di riproducibilità. La procedura CHIVA 2 comunque non deve essere eseguita in safene con calibro superiore ai 10 mm alla coscia, specialmente se il tratto safenico sottostante all'origine delle collaterali è aplasico/ipoplasico, per il rischio di provocare una trombosi safenica a sbocco safenico aperto.

Trattamenti endovascolari termoablativi

Le tecniche termoablativo sono mirate all'occlusione del tronco safenico. Il trattamento delle branche varicose e di eventuali perforanti incompetenti può essere eseguito, utilizzando le flebectomie, la scleroterapia, od anche la medesima tecnica termoablativa laser, nella

stessa seduta in cui viene trattato il tronco safenico o successivamente in una seduta dedicata. Il meccanismo fisico con cui viene prodotto il danno termico⁹ della parete venosa è differente per il laser e la radiofrequenza, ma nelle due procedure sono molti gli elementi in comune: 1) sono procedure endovascolari; 2) agiscono determinando un danno termico della parete venosa, che innesca il processo di flogosi parietale e quindi di sclerosi della vena trattata; 3) sono procedure eco-guidate; 4) sono procedure mini-invasive e non necessitano dell'esecuzione della crossectomia, nella maggior parte dei casi; 5) possono essere eseguite in anestesia locale con/senza tumescenza, praticata dallo stesso operatore che esegue la termoablazione, risultando molto adatte ad un trattamento realmente ambulatoriale; 6) il tasso di complicanze maggiori è modesto; 7) i risultati a distanza sono ottimali, con un tasso di occlusione del tronco safenico a 6 anni di follow-up molto alto, compreso tra il 90% e il 100%; 8) il decorso postoperatorio è poco doloroso e pertanto consente una efficace e rapida ripresa delle attività personali, sociali e lavorative; 9) determinano un miglioramento sia dei sintomi causati dalle varici, che della qualità della vita del paziente.

TRATTAMENTO CON RADIOFREQUENZA

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

TRATTAMENTO CON LASER

Il materiale utilizzato per il laser endovenoso (*endovenous laser ablation*, EVLA) si è evoluto negli anni, passando da quello originario, un laser a diodi da 810 nm e fibra ottica di 600 micron a punta piatta¹⁰ ai laser a lunghezza d'onda progressivamente maggiore (940, 980, 1320, 1470, 1550 nm) e fibre ottiche con punta protetta (*jacket fiber*) per evitare il contatto con la parete venosa, o ad emissione radiale (*radial fiber*) per ottimizzare circonferenzialmente il contatto tra luce laser e parete venosa. La disponibilità di fibre ottiche di vario calibro permette di trattare qualsiasi vena varicosa; il costo del materiale monouso è inferiore a quello della radiofrequenza¹¹.

Dal confronto tra scleroterapia, chirurgia e tecniche

termoablative, in uno studio randomizzato¹² la scleroterapia è stata gravata da un tasso di ricanalizzazioni significativamente maggiore rispetto alle tecniche termoablative (a 1 anno, 16,3% di ricanalizzazioni versus 5,8% dell'EVLA e 4,8% della radiofrequenza), anche se è stata associata a un recupero post-procedurale più rapido e a minor dolore post-trattamento. Le tecniche termoablative hanno dimostrato tassi di fallimento a un anno simili a quelli della chirurgia tradizionale aperta (5,8% per il laser, 4,8% per la radiofrequenza e 4,8% per la chirurgia). Viceversa, la ripresa delle normali attività e del lavoro è stata più rapida con le tecniche termoablative rispetto alla chirurgia, con valori statisticamente significativi.

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

Chirurgia delle varici recidive

Le recidive possono essere determinate da diverse cause: 1) errori tecnici¹⁴⁻¹⁶; 2) errori tattici^{17, 18}; 3) evoluzione della malattia varicosa, con comparsa di nuovi varici per dilatazione di vene preesistenti, o per neovascolarizzazione¹⁹⁻²².

Per quanto riguarda la chirurgia classica, nello studio di van Rij²³ il tasso cumulativo di recidive a 5 anni è stato del 51,7% e nello studio di Kostas²⁴ del 28% (suddiviso in neo-vascolarizzazione 29%, evoluzione della malattia 25%, varici residue 11% e quadri misti 36%). Per quanto riguarda le tecniche termoablative, radiofrequenza (RF) ed EVLA, disponiamo di uno studio prospettico, che riporta un tasso di recidive a 5 anni del 27,4% per la RF²⁵ ed uno studio dell'Italian Endovenous Working Group (IEWG) riportante un tasso di recidiva del 6% a 36 mesi dopo EVLA²⁶. Per quanto riguarda l'ablazione chimica, cioè la scleroterapia ecoguidata con schiuma, è riportato un tasso di ricanalizzazione a due anni del 36%²⁷.

Un accurato esame clinico associato ad una precisa indagine anamnestica dovranno essere integrati da una valutazione eco-color-Doppler estesa al sistema venoso profondo e delle perforanti^{21, 22}. Nel sospetto di progressiva o concomitante patologia del sistema venoso profondo si renderà necessaria una diagnostica flebografica, angio-TC o RMN²⁸.

Le varici recidive possono essere trattate con chirurgia aperta, ablazione chimica, ablazione termica, embolizzazione di vene gonadiche e/o pelviche²⁹.

Il ruolo degli interventi di revisione a livello giunzionale, femorale o popliteo, da alcuni ancora difeso³⁰, è stato recentemente messo in discussione in considerazione delle difficoltà tecniche e delle elevata incidenza di complicanze³¹; i reinterventi a livello inguinale non possono definirsi definitivi, né completi.

L'introduzione della scleroterapia ha consentito di poter gestire la recidiva in sede inguinale in modo notevolmente meno invasivo ed associato ad un miglior successo. Nello studio di Darvall il reflusso è stato completamente neutralizzato nel 93% dei casi di recidive trattate e, malgrado una nuova recidiva si sia presentata con un tasso superiore rispetto a quello atteso per una revisione chirurgica, la possibilità di reintervenire con una ulteriore seduta scleroterapica rende tale tecnica particolarmente vantaggiosa^{32, 33}.

Il trattamento del solo *reservoir* varicoso, mediante multiple flebectomie, come suggerito già da alcuni anni^{34, 35}, o mediante ablazione termica, associate o meno a scleroterapia, rappresenta attualmente la linea di trattamento più impiegata³⁶⁻³⁸.

Va ricordato come in presenza di reflussi gonadici o pelvici l'embolizzazione di questi territori conduca ad un significativo miglioramento di segni e sintomi³⁹.

12.1.2 Chirurgia delle vene perforanti

Ancora oggi l'esatto ruolo rivestito dalle perforanti incompetenti nella Insufficienza Venosa Cronica non è stato sufficientemente chiarito e risultano pertanto non ancora codificati i relativi trattamenti.

Una chirurgia particolarmente invasiva, rappresentata dalla legatura sottofasciale delle perforanti, è stata la tecnica più impiegata per oltre un trentennio⁴⁰⁻⁴². L'introduzione negli anni '80 della SEPS (*subfascial endoscopic perforator vein surgery*) ha ridotto significativamente l'invasività del trattamento, riducendo parimenti il tasso di complicanze della ferita chirurgica⁴³⁻⁴⁸. Questa tecnica è stata poi progressivamente sostituita, in molti centri, da procedure basate sull'ablazione chimica⁴⁹ o termica⁵⁰⁻⁵³. Non esiste tuttavia ancora consenso su quale sia la tecnica migliore, né se la legatura o l'ablazione delle perforanti possa portare benefici certi al paziente affetto da insufficienza venosa cronica.

Malgrado esistano diversi studi indicanti la SEPS come un metodo avente sicuri effetti benefici sui sintomi correlati all'insufficienza venosa cronica, risulta ancora difficile stabilire il ruolo della SEPS isolata, dal momento che nella maggior parte dei casi il trattamento è stato associato a chirurgia del sistema venoso superficiale⁵⁴. In pazienti con varici è riportata l'assenza di vantaggi, ad un anno, nell'associazione della SEPS e della chirurgia superficiale. I principali parametri considerati sono stati dolore, recidiva varicosa e qualità della vita (*quality of life*, QOL). Per quanto riguarda i pazienti con insufficienza venosa cronica, una metanalisi mostra come la SEPS fornisca un indubbio beneficio nel breve periodo nei riguardi di guarigione dell'ulcera e delle sue recidive, e risulti inoltre sicura e con basso numero di complicanze⁵⁵. Non disponiamo tuttavia al momento di studi riportanti risultati nel lungo periodo, eccezion fatta per studi retrospettivi di coorte⁵⁶⁻⁵⁸. Diversi studi mostrano infine come le perforanti possano riacquistare competenza a seguito di chirurgia isolata del sistema venoso superficiale, in un terzo dei casi rendendo pertanto inutile o forse dannoso un preliminare trattamento^{43, 59-62}. Tale possibilità non si realizza in genere quando un reflusso venoso profondo sia associato⁶³. In sintesi, gli elementi scientifici, di cui siamo in possesso, non supportano un'eventuale associazione di trattamento delle perforanti, sia in termini di chirurgia aperta che ablativa, associato alla chirurgia varicosa in pazienti in classe CEAP C₂. Nei pazienti con CEAP (C₃-C₆), ed in particolare nei pazienti C₆, un trattamento delle perforanti può essere indicato quando il trattamento delle varici non abbia condotto a risultato o lo stesso si deteriori precocemente nel tempo (recidiva ulcerosa). Esiste tuttavia un moderato grado di evidenza per questa indicazione.

Malgrado non esista allo stato attuale delle conoscenze un consenso unanime su quale tecnica sia preferibile, per trattare le perforanti incompetenti (SEPS, scleroterapia eco-guidata, ablazione termica), si suggerisce di trattare le stesse con tecniche meno invasive, in considerazione dell'alto tasso di recidive legato ad ogni trattamento.

Raccomandazione 12.1.1

Prima di una procedura chirurgica per varici degli arti inferiori è indicato un accurato studio mediante ultrasuoni (eco-color-Doppler) morfologico e

funzionale delle vene superficiali e profonde, per individuare i segmenti venosi safenici e/o extrasafenici incontinenti da asportare o escludere⁶⁴.

Classe IIa, Livello B

Raccomandazione 12.1.2

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

Classe IIa, Livello B

Raccomandazione 12.1.3

Per le varici degli arti inferiori da incontinenza della safena, in alternativa allo stripping, in centri e con operatori con adeguata esperienza, in casi selezionati può essere indicato l'intervento termoablativo, meno invasivo, mediante laser o radiofrequenza.

Classe IIa, Livello B

Raccomandazione 12.1.4

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

Classe IIa, Livello C

Raccomandazione 12.1.5

L'intervento di CHIVA non è indicato in caso di safena di calibro giudicato eccessivo alla coscia o aplasica/ipoplasica nel tratto sottostante all'origine delle collaterali.

Classe III, Livello C

Raccomandazione 12.1.6

In caso di varici recidive asintomatiche degli arti inferiori è indicato il trattamento conservativo (terapia compressiva). In caso di varici recidive sintomatiche o particolarmente antiestetiche degli arti infe-

riori, dopo adeguata valutazione del sistema venoso profondo e superficiale mediante eco-color-Doppler, è indicato il trattamento mediante scleroterapia, qualora non sia presente un importante reflusso giunzionale dello sbocco, oppure il trattamento mediante chirurgia (crossectomia con varicectomie/stripping, o termoablazione), se è presente un importante reflusso dello sbocco safenico.

Classe IIb, Livello B

12.1.3. Chirurgia del reflusso venoso profondo

Si definisce reflusso venoso profondo (RVP) un reflusso discontinuo gravitazionale ortostatico a carico del sistema venoso profondo (SVP). L'area anatomica sulla quale il reflusso si estrinseca può essere più o meno estesa, configurando diversi gradi. Il primo grado identifica un reflusso esteso fino al terzo prossimale di coscia, il secondo sino a livello popliteo, il terzo esteso distalmente interessante l'intera assialità dell'arto⁶⁵: esso è riscontrabile nel 10% dei pazienti che presentano alterazioni cutanee ed ulcerazioni.

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

Dal momento che il RVP, nella maggior parte dei casi, è associato ad insufficienza venosa superficiale, il trattamento a carico del SVP può avvenire solamente dopo avere trattato preliminarmente quest'ultimo e, malgrado ciò, non sia stato ottenuto un riequilibrio dell'arto. Poiché il reflusso risulta associato in 2/3 dei casi a processo ostruttivo prossimale, questo dovrà essere trattato in prima istanza⁶⁸.

I pazienti candidati a chirurgia venosa profonda richiedono adeguate indagini preoperatorie per valutarne l'operabilità: l'eco-color-Doppler con eventuale *B-flow technology*⁶⁹, la flebografia (ascendente, transfemorale o transbrachiale, e discendente)⁷⁰, la pletismografia ad aria⁷¹. La flebografia TC o RMN possono risultare utili nella definizione di particolari quadri clinici. La rilevazione della pressione venosa dinamica può essere eseguita in alternativa alla pletismografia ad aria. Non

esiste sfortunatamente una correlazione lineare tra risultati clinici ed emodinamici, per cui i sintomi e la severità dei segni clinici rappresentano, al momento, lo strumento migliore per determinare quali pazienti possano beneficiare della chirurgia del SVP.

Nei casi di RVP di tipo primitivo, l'elemento di prima a scelta è rappresentato dalla valvuloplastica interna²⁸. Questa tecnica ha portato a risultati in termini di periodo libero da ulcere, riduzione del dolore e miglioramento della qualità di vita in almeno il 70% dei casi^{72, 73}. Varianti quali la valvuloplastica esterna transparietale e transcomissurale^{66, 74-76} e l'utilizzo di manicotti esterni creati per ridurre il diametro del lume⁷⁷⁻⁷⁹ non hanno portato a risultati altrettanto soddisfacenti.

Nel RVP di tipo secondario la valvuloplastica è possibile solamente in rare occasioni a carico di nidi valvolari parzialmente danneggiati. Gli interventi di referenza sono pertanto rappresentati dalla trasposizione femorale, dal trapianto valvolato e dalla creazione di una neo-valvola. Il trapianto e la trasposizione sono fattibili solo in un numero limitato di casi per problemi tecnici; la creazione di una neovalvola è possibile nella maggior parte dei casi, ma risulta difficile sul piano tecnico e deve pertanto essere eseguita da chirurghi addestrati a tale chirurgia. I risultati dopo trasposizione e trapianto sono meno soddisfacenti rispetto a quelli riportati a seguito di valvuloplastica per reflusso primitivo, ma sono comunque in grado di mantenere lunghi periodi di assenza di lesioni trofiche in oltre la metà dei casi^{66, 72, 80-83}. Più promettenti sono i risultati relativi alla creazione di neovalvola, ma si tratta ancora di serie limitate e attribuibili a pochi gruppi di lavoro^{84, 85}.

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

Raccomandazione 12.1.7

La chirurgia del sistema venoso profondo, per le correlate difficoltà tecniche e gestionali, è indicata solo in centri selezionati e con esperienza documentata, in pazienti selezionati e in caso di insuccesso con terapia medica conservativa.

Classe IIb, Livello C

12.1.4. Chirurgia della malattia venosa pelvica

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

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

La fisiopatologia del varicocele pelvico riconosce cause ormonali, meccaniche ed idiopatiche. I cambiamenti indotti, nel sesso femminile, dagli ormoni sessuali sull'endotelio venoso (il cui effetto è particolarmente evidente durante la gravidanza) insieme alla non rara agenesia valvolare nelle vene ovariche, determina un reflusso venoso dalle vene ovariche nelle vene iliache interne situate nella pelvi. Tale reflusso è più frequente a sinistra, dal momento che la vena ovarica sinistra drena direttamente nella vena renale sinistra con un angolo di confluenza di circa 90° (situazione anatomica gravitazionale favorente il reflusso), rispetto a destra, dove la vena ovarica drena direttamente nella vena cava inferiore con un angolo di circa 45°, determinando una situazione anatomica antigrafitaria antireflusso ^{87, 89}. Le cause meccaniche, più frequenti, del varicocele pelvico sono rappresentate dalle anomalie di posizione dell'utero. Soprattutto la retroversoflessione fissa determina, con l'angolatura dei tronchi venosi, una difficoltà al circolo reflu e quindi favorisce lo stabilirsi di varicosità nei plessi uterini e ovarici. Un'ulteriore causa meccanica, responsabile dell'insorgenza di Varicocele Pelvico, insieme ad altre manifestazioni più specifiche, è la "sindrome dello schiaccianoci" (*nutcracker syndrome*), caratterizzata dalla compressione della vena renale sinistra tra l'arteria mesenterica superiore e l'aorta addominale, che causa un aumento del gradiente di pressione tra la vena renale sinistra e la vena cava inferiore, con conseguente formazione di varici pelviche. In aggiunta tra le cause meccaniche, sebbene abbastanza rara, è da citare la Sindrome di Cockett o Sindrome di May-Thurner, caratterizzata dalla compressione della vena iliaca interna da parte della arteria iliaca esterna ⁸⁹⁻⁹¹. Per quanto riguarda le cause idiopatiche dobbiamo altresì considerare la fisiopatologia dei punti di fuga pel-

vici (shunt venosi pelvici) che possono localizzarsi in varie regioni anatomiche e coinvolgere vari gruppi di vene. Questi shunt, a volte transitori come può accadere durante la gravidanza, possono diventare sede di un reflusso permanente. Quando il pavimento pelvico non impedisce il reflusso, la paziente presenta una sintomatologia pelvica e/o sintomi e segni d'insufficienza venosa dell'arto inferiore.

La sindrome da congestione pelvica si manifesta con una sintomatologia dolorosa che può essere correlata o meno alla ciclicità ormonale oppure può manifestarsi con una sindrome dolorosa in rapporto all'attività sessuale (dispareunia). Può insorgere 7-10 giorni prima delle mestruazioni o, più frequentemente, senza una precisa correlazione con le fasi del ciclo. Si associa a varici del pavimento pelvico (vulvari e perineali) e varici ectopiche delle vene della coscia, specialmente delle regioni mediale e posteriore, con le quali comunicano. Nel caso di "sindrome dello schiaccianoci" ai sintomi su descritti si associano sintomi urologici, quali i dolori lombari e addominali di pertinenza renale, localizzati nella parte sinistra del corpo, ed ematuria microscopica o macroscopica.

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

La terapia del varicocele pelvico consiste nella rimozione della causa che l'ha provocato quando questa è identificabile (esempio correzione della retroversoflessione uterina, correzione della sindrome da compressione vascolare, etc.). Nelle forme idiopatiche, quando non è evidenziabile una causa anatomica, è possibile tentare inizialmente un trattamento medico e successivamente un trattamento chirurgico o endovascolare.

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

La terapia endovascolare, mediante la scleroembolizzazione dei vasi venosi pelvici refluenti, rappresenta, dopo il fallimento del trattamento medico, il trattamento di scelta per la ridotta invasività e la ridotta frequenza di complicanze post-operatorie importanti.

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

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

Raccomandazione 12.1.8

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

Classe IIa, Livello B

12.1.5. Trombolisi e trombectomia chirurgica

Quando, all'esordio clinico o nonostante un adeguato trattamento anticoagulante, si sviluppa un quadro di gangrena venosa incipiente, la rapida rimozione del materiale trombotico occludente i vasi iliaco-femorali è indicata per il salvataggio dell'arto e del paziente^{93,94}. Si ipotizza inoltre che la rapida ricanalizzazione del lume venoso colpito durante una trombosi venosa profonda (TVP) possa preservare la funzione valvolare venosa ed impedire i fenomeni emodinamici associati allo sviluppo della sindrome post-trombotica (SPT)⁹⁵. Ciò vale in particolar modo quando la TVP colpisce i vasi iliaco-femorali, a più elevato rischio di sindrome post-trombotica. La terapia trombolitica può essere sistemica, regionale, con inserimento di catetere, o farmaco-meccanica, mediante l'uso di trombolisatori meccanici di vario tipo. Al di fuori dell'indicazione per il salvataggio d'arto, il bilancio fra efficacia (riduzione dei sintomi, della SPT, delle recidive tromboemboliche) e rischi resta tuttora incerto; i principali determinanti di rischio sono quello emorragico, il rischio chirurgico, la complessità tecnica, alcune complicazioni non emorragiche. Vanno anche presi in considerazione i costi elevati e il dispendio di risorse impiegate. La grande eterogeneità

metodologica degli studi pubblicati non consente almeno per ora conclusioni definitive sull'argomento e le Linee Guida disponibili limitano generalmente l'uso della terapia ripercussiva a casi selezionati^{93,94}. La trombolisi regionale con catetere sembra particolarmente promettente sia in termini di efficacia, sia di sicurezza^{96,97}. Se disponibili ed in mani esperte, la trombolisi farmaco-meccanica e quella regionale sembrano preferibili a quella sistemica, soprattutto per il ridotto rischio emorragico. I farmaci trombolitici più usati nella TVP sono l'rtPA e l'urochinasi. La streptochinasi è stata usata soprattutto in anni meno recenti e sembra avere un rischio emorragico maggiore. Non esiste uniformità di comportamento nella scelta del farmaco ottimale, dei dosaggi, della durata dell'infusione⁹⁸. L'urochinasi è stata usata a dosi variabili dal 700 a 4000 UI/kg/h per una durata variabile da alcune ore a 2-7 giorni, da sola o in associazione all'eparina. Dosi inferiori alle 2000 UI/kg/h sembrano sufficientemente efficaci e con minor rischio emorragico. L'rtPA è stato utilizzato a dosi variabili fra 50 e 150 mg complessivi, da poche ore ad alcuni giorni, quasi sempre associato ad eparina non frazionata (ENF). La terapia fibrinolitica sistemica deve essere attuata da medici esperti, in ambiente ospedaliero, dotato di adeguate attrezzature di monitoraggio. Un trattamento fibrinolitico prolungato richiede il monitoraggio dei fattori della coagulazione, a scopo cautelativo. Anche se l'allungamento di PTT e tempo di trombina (TT) possono essere utilizzati per valutare l'effetto biologico del trattamento trombolitico, non vi è un adeguato metodo di monitoraggio della terapia. Il parametro che meglio riflette l'efficacia è il TT, ma non esiste una chiara correlazione con la clinica, o la riduzione dei valori del fibrinogeno di circa il 50% a 4 ore. Alla sospensione, il trattamento va continuato con eparina e.v. a dosi terapeutiche, se l'aPTT ratio non è già superiore a 2. Nella Tabella I sono descritte le principali controindicazioni alla trombolisi farmacologica.

La rimozione chirurgica del trombo risulta possibile o efficace solo nei pazienti con trombosi di durata inferiore ai 15 giorni, anche se i migliori risultati si ottengono nelle trombosi inferiori ai 7 giorni; d'altra parte anche il trattamento trombolitico risulta inefficace nelle trombosi inveterate. La mortalità chirurgica è modesta o assente e i risultati tardivi sembrano buoni, con riportate pervietà elevate dal 58% all'84%. Non sono considerati indicati per l'intervento i pazienti con scarsa aspettativa di vita

TABELLA I. — *Controindicazioni alla trombolisi farmacologica.*

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

PA: pressione arteriosa

o con lesioni retroperitoneali infiammatorie o neoplastiche, coagulopatie, malattie arteriose periferiche o cardiache^{94,99,100}. Non sono disponibili studi di confronto diretto fra trombectomia chirurgica e trombolisi farmacologica.

In sintesi, con l'eccezione della gangrena venosa incipiente, il trattamento di scelta della TVP resta quello anticoagulante. I pazienti che potrebbero ricevere un vantaggio dalla terapia ripercussiva, soprattutto con trombolisi regionale con catetere sono quelli con TVP iliaco-femorali, sintomatologia presente da meno di due settimane, assenza di significative comorbidità (pazienti giovani), aspettativa di vita maggiore di un anno. Requisito necessario nel considerare l'indicazione a una qualsiasi tecnica di rimozione del materiale trombotico durante una TVP acuta, è la disponibilità di un centro dotato di esperienza e tecnologia adeguate. Un adeguato trattamento anticoagulante deve essere garantito a tutti i pazienti sottoposti a trombolisi o trombectomia, con le stesse modalità e principi adottati nei pazienti trattati con sola terapia anticoagulante (Tabella I).

Raccomandazione 12.1.9

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

Classe IIb, Livello C

12.1.6. Trattamento delle ostruzioni croniche femoro-iliaco-cavali

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

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

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

La gestione medica, che comprende l'elevazione degli arti, la compressione con dispositivi elastici o

anelastici, le pompe di compressione, gli analgesici e l'anticoagulazione, non serve comunque per correggere l'ipertensione venosa cronica e il conseguente danno tissutale a lungo termine.

L'impiego dell'angioplastica e stenting nelle ostruzioni alte, nel corso degli ultimi 20 anni si è rivelata come la tecnica di scelta per la maggior parte dei pazienti gravemente sintomatici, dal momento che il mantenimento della pervietà venosa è il vero obiettivo finale. Il trattamento chirurgico *open* come il bypass femoro-femorale o femoro-cavale, che un tempo era l'unica opzione per questi pazienti, ora è visto come la procedura di ripiego, nei casi in cui le procedure endovascolari non siano possibili o siano fallite. La preferenza a procedure endovascolari è dovuta a tassi di successo clinico alti e a complicanze rare con, il più delle volte, un notevole miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Raju ha presentato nel 2011¹⁰¹, presso la Società di Chirurgia Vascolare Americana, e pubblicato nel 2013, i risultati di circa 1500 pazienti trattati con PTA/stenting: pervietà del 90-100% per l'ostruzione non trombotica e 74-89% per l'ostruzione post-trombotica, a 3 e 5 anni dal trattamento. Egli ha riferito, altresì, un miglioramento della sintomatologia dolorosa nell'86-94%, riduzione stabile dell'edema dal 66% all'89% dei casi, guarigione delle ulcere attorno al 58-89%. Si è ottenuto un successo procedurale di ricanalizzazione completa tra l'83% e il 95%, senza alcun decesso per embolia, con complicanze nel sito di accesso o complicanze polmonari inferiori all'1% dei pazienti e sanguinamenti, tali da richiedere una trasfusione, estremamente rari.

Raccomandazione 12.1.10

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

Classe IIb, Livello B

Raccomandazione 12.1.11

L'angioplastica con palloncino e stenting è indicata per il trattamento delle ostruzioni venose non

trombotiche e post-trombotiche della vena cava inferiore in pazienti con dolore degli arti inferiori o presenza di edema imponente, che non recede con la terapia compressiva e che pregiudica la QOL dei pazienti oppure in soggetti con ulcere venose attive o incipienti degli arti inferiori.

Classe IIb, Livello C

12.1.7. Posizionamento di un filtro cavale

Il posizionamento di un filtro cavale prevede una diagnosi accertata di trombosi venosa profonda (TVP) e l'esecuzione preventiva di una cavografia inferiore per valutare la sede dello sbocco delle vene renali, la pervietà della cava e il suo calibro; quest'ultimo dato è indispensabile nella scelta del tipo di filtro per un corretto ancoraggio alle pareti cavali. I filtri cavali sono dispositivi validi e semplici da impiantare, ma non rappresentano una protezione aggiuntiva nei pazienti con malattia tromboembolica, che possono essere trattati efficacemente con terapia anticoagulante. Sono disponibili filtri definitivi che non possono essere rimossi e filtri rimovibili, muniti di un dispositivo che ne consente la rimozione entro un ampio spazio temporale (anche superiore ai sei mesi). Gli studi disponibili evidenziano che il posizionamento di un filtro cavale riduce l'incidenza di embolia polmonare, ma può esporre i pazienti a un rischio più elevato di recidive trombotiche, trombosi sintomatica e asintomatica del filtro e forse a un rischio più elevato di sindrome post-trombotica (SPT)¹⁰²⁻¹⁰⁴. Inoltre, pur riducendo il rischio di embolia polmonare (EP), un filtro cavale non lo elimina completamente (fonti emboligene possono provenire da altri distretti, in pazienti predisposti). I filtri rimovibili potrebbero ridurre il rischio di TVP associata al filtro, ma è esperienza comune che in molti casi il filtro non sarà rimosso e diventerà definitivo. Non è chiaro se i filtri rimovibili non rimossi conferiscono un più elevato rischio trombotico dei filtri definitivi. Il posizionamento di un filtro cavale è raramente associato alle seguenti complicanze: perforazione della vena cava, prevalentemente asintomatica e senza conseguenze cliniche; migrazione del filtro, rara ma potenzialmente temibile per le eventuali complicazioni cardiache.

Le indicazioni comunemente accettate al posizionamento di un filtro cavale sono riassunte nella Tabella II^{94, 105}. Altre possibili indicazioni (*e.g.* malattia

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

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

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

tromboembolica (TEV) con ridotta riserva cardio-polmonare, embolia polmonare cronica non trattata, trombo flottante in vena cava, politrauma, gravidanza, chirurgia bariatrica o a elevato rischio di TEV) non sono attualmente suffragate da sufficienti evidenze scientifiche. Salvo casi particolari, la presenza di un filtro cavale non dovrebbe modificare la durata della concomitante terapia anticoagulante, nei casi in cui questa possa essere nuovamente somministrata.

Raccomandazione 12.1.12

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

Classe IIb, Livello C

Bibliografia

- Luebke T, Brunkwall J Systematic review and meta-analysis of endovenous radiofrequency obliteration, endovenous laser therapy, and foam sclerotherapy for primary varicosis. *J Cardiovasc Surg* 2008;49:213-33.
- van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009;49:230-9.
- Leopardi D, Hoggan BL, Fitridge RA, Woodruff PW, Maddern GJ.

- Systematic review of treatments for varicose veins. *Ann Vasc Surg* 2009;23:264-76.
- Stenger D, Hartmann M. High ligation and vein stripping. The classic procedure. *Hautarzt* 2012;63:616-21.
- Genovese G, Furino E, Quarto G. Superficial epigastric vein sparing in the saphenous-femoral crosssectomy or in the closures of the saphena magna. *Ann Ital Chir* 2015;86:383-5.
- Mariani F, Bucalossi M. Selective crosssectomy of the great saphenous vein: results at five years. *Acta Phleb* 2008;9:5-10.
- Cestaro G, Furino E, Solimeno G, Gentile M, Benassai G, Massa S, Quarto G. The role of superficial epigastric vein sparing in the treatment of chronic venous disease: A retrospective study. *Acta Phleb*, 2015; 15(3): 143-7.
- Apperti M, Furino E, Sellitti A, Quarto G. The use of transillumination as a rational approach to sclerotherapy and endovascular laser ablation of varices. Results in the use of an original instrument. *Ann Ital Chir* 2016;87:396-399.
- Casoni P, Lefebvre-Vilardelo M, Villa F, Corona P. Great saphenous vein surgery without crosssectomy. *J Vasc Surg* 2013;58:173-8.
- Min RJ, Navarro L, Bonè C. Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins, preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol Surg* 2001;27:117-22.
- Quarto G, Solimeno G, Furino E, Sivero L, Bucci L, Massa S, Benassai G, Apperti M. "Difficult-to treat" ulcers management: use of pulse dose radiofrequency. *Ann Ital Chir*. 2013 Mar-Apr;84(2):225-8.
- Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Ble-mings A, Eklof B. Randomizing clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011;98:1079-87
- Quarto G, Amato B, Giani U, Benassai G, Gallinoro E, Apperti M, Furino E. Comparison of traditional surgery and laser treatment of incontinent great saphenous vein. Results of a meta-Analysis. *Ann Ital Chir*. 2016;87:61-7.
- Blomgren L, Johansson G, Dahlberg-Akerman A, Norén A, Brundin C, Nordström E, *et al*. Recurrent varicose veins: Incidence, risk factors and groin anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:269-74.
- Allaf N, Welch M. Recurrent varicose veins: inadequate surgery remains a problem. *Phlebology* 2005;20:138-40.
- Geier B, Stücker M, Hummel T, Burger P, Frings N, Hartmann M, *et al*. Residual stumps associated with inguinal varicose vein recurrence: a multicenter study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:207-10.
- Rutherford EE, Kanifard B, Cook SJ, *et al*. Incompetent perforating veins are associated with recurrent varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:458-60.
- Creton D. Surgery for recurrent saphenofemoral incompetence using expanded polytetrafluoroethylene patch interposition in front of the femoral vein: long-term out-come in 119 extremities. *Phlebology* 2002;16:93-7.
- Jones L, Braithwaite BD, Selwyn D, Cooke S, Earnshaw JJ. Neovascularisation is the principal cause of varicose vein recurrence: results of a randomised trial of stripping the long saphenous vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:442-45.
- Glass GM. Prevention of saphenofemoral and saphenopopliteal recurrence of varicose veins by forming a partition to contain neovascularisation. *Phlebology* 1998;18:494-8.
- De Maeseneer MG, Tiellu IF, Van Schil PE, De Hert SG, Eyskens EJ. Clinical relevance of neovascularization on duplex ultrasound in long term follow up after varicose vein operation. *Phlebology* 1999;14:118-22.
- Geier B, Olbrich S, Barbera L, Stucker M, Mumme A. Validity of the macroscopic identification of neovascularization at the saphenofemoral junction by the operating surgeon. *J Vasc Surg* 2005;41:64-8.
- van Rij AM, Jiang P, Solomon C, Christie RA, Hill GB. Recurrence after varicose vein surgery: A prospective long-term clinical study with duplex ultrasound scanning and air plethysmography. *J Vasc Surg* 2003;38:935-43.
- Kostas T, Loannou CV, Toulouopakis E, Daskalaki E, Giannoukas AD, *et al*. Recurrent varicose veins after surgery: A new appraisal

- of a common and complex problem in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:275-82.
25. Hinchliffe RJ, Uhbi J, Beech A, Ellison J, Braithwaite. A prospective randomized controlled trial of VNUS Closure versus surgery for the treatment of recurrent long saphenous varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:212-8.
 26. Agus GB, Mancini S, Magi G for the IEWG. The first 1000 cases of Italian Endovenous-laser Working Group (IEWG). Rationale, and long-term outcomes for the 1999-2003 period. *Int Angiol* 2006;25:209-15.
 27. Hamel-Desnos C, Ouvry P, Benigni JP, Boitelle G, Scha-deck M, Desnos P, Allaert FA. Comparison of 1% and 3% Polidocanol Foam in Ultrasound Guided Sclerotherapy of the Great Saphenous Vein: A Randomised, Double-Blind Trial with 2 Year- Follow-up. "The 3/1 Study". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:723-9.
 28. Maleti O, Perrin M. Reconstructive surgery for deep vein reflux in the lower limbs: techniques, results and indications. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:837-48.
 29. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, *et al.* The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011;53:2S-48S.
 30. Frings N, Nelle A, Tran P, Fischer R, Krug W. Reduction of neoreflux after correctly performed ligation of the saphenofemoral junction. A randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:246-52.
 31. Hayden A, Holdsworth J. Complications following re-exploration of the groin for recurrent varicose veins. *Ann R Coll Surg Engl* 2001;83:272-3.
 32. O'Hare JL, Parkin D, Vandenbroeck CP, Earnshaw JJ. Midterm results of ultrasound guided foam sclerotherapy for complicated and uncomplicated varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:109-13.
 33. Darvall KAL, Batev GR, Adam DJ, Silverman SH, Bradbury AW. Duplex Ultrasound Outcomes following Ultrasound-guided Foam Sclerotherapy of Symptomatic Recurrent Great Saphenous Varicose Veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:107-14.
 34. Creton D, Uhl JF. Foam sclerotherapy combined with surgical treatment for recurrent varicose veins: short term results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:619-24.
 35. Pittaluga P, Chastanet S, Rea B, Barbe R. Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein. *J Vasc Surg* 2009;50:107-18.
 36. van Groenendaal L, van der Vliet A, Flinkenflögel L, Roovers EA, van Sterkenburg SMM, Reijnen MMPJ. Treatment of recurrent varicose veins of the great saphenous vein by conventional surgery and endovenous laser. *J Vasc Surg* 2009;50:1106-13.
 37. Anchala PR, Wickman C, Chen R, Faundeen T, Pearce W, *et al.* Endovenous laser ablation as a treatment for postsurgical recurrent saphenous insufficiency. *Cardio- vasc Intervent Radiol* 2010;33:983-8.
 38. Nwaejike N, Srodon PD, Kyriakides C. Endovenous laser ablation for the treatment of recurrent varicose vein disease a single centre experience. *Int J Surg* 2010;8:299-301.
 39. Ascitutto G, Ascitutto KC, Mumme A, Geier B. Pelvic Venous Incompetence: Reflux Patterns and Treatment Results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:381-6.
 40. Linton RR. The communicating veins of the lower leg and the operative technic for their ligation. *Ann Surg* 1938;107:582-93.
 41. Cockett FB, Jones DE. The ankle blow-out syndrome; a new approach to the varicose ulcer problem. *Lancet* 1953;1:17-23.
 42. Dodd H. The diagnosis and ligation of incompetent ankle perforating veins. *Ann R Coll Surg Engl* 1964;34:186-96.
 43. Hauer G. Endoscopic subfascial discussion of perforating veins - preliminary report. *Vasa* 1985;14:59-61.
 44. O'Donnell TJ Jr. Surgical treatment of incompetent perforating veins. In: Bergan JJ, Kistner RL. *Atlas of Venous Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992. p. 111-24.
 45. Gloviczki P, Cambria RA, Rhee RY, Canton LG, McKusick MA. Surgical technique and preliminary results of endoscopic subfascial division of perforating veins. *J Vasc Surg* 1996;23:517-23.
 46. Conrad P. Endoscopic exploration of the subfascial space of the lower leg with perforator interruption using laparoscopic equipment: a preliminary report. *Phlebology* 1994;9:154-7.
 47. Bergan JJ, Murray J, Greason K. Subfascial endoscopic perforator vein surgery: a preliminary report. *Ann Vasc Surg* 1996;10:211-9.
 48. Wittens CH, Pierik RG, van Urk H. The surgical treatment of incompetent perforating veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:19-23.
 49. Masuda EM, Kessler DM, Lurie F, Puggioni A, Kistner RL, Eklof B. The effect of ultrasound-guided sclerotherapy of incompetent perforator veins on venous clinical severity and disability scores. *J Vasc Surg* 2006;43:551-6.
 50. Whiteley MS, Holdstock JM, Price BA, Smith JJ, Gallagher TM. Radiofrequency ablations of refluxing great saphenous vein system, Giacomini veins, incompetent perforating veins using VNUS closure and TRLOP technique. *Phlebology* 2003;18:52.
 51. Peden E, Lumsden A. Radiofrequency ablation of incompetent perforator veins. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007;19:73-7.
 52. Proebstle TM, Herdemann S. Early results and feasibility of incompetent perforator vein ablation by endovenous laser treatment. *Dermatol Surg* 2007;33:162-8.
 53. Hingorani AP, Ascher E, Marks N, Shiferson A, Patel N, Gopal K, Jacob T. Predictive factors of success following radio-frequency stylect (RFS) ablation of incompetent perforating veins (IPV). *J Vasc Surg* 2009;50:844-8.
 54. Tenbrook JA Jr, Iafrafi MD, O'Donnell TF Jr, Wolf MP, Hoffman SN, *et al.* Systematic review of outcomes after surgical management of venous disease incorporating subfascial endoscopic perforator surgery. *Vasc Surg* 2004;39:583-9.
 55. Luebke T, Brunkwall J. Meta-analysis of subfascial endoscopic perforator vein surgery (SEPS) for chronic venous insufficiency. *Phlebology* 2009;24:8-16.
 56. Tawes RL, Barron ML, Coello AA, Joyce DH, Kolvenbach R. Optimal therapy for advanced chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2003;37:545-51.
 57. Bianchi C, Ballard JL, Abou-Zamzam AM, Teruya TH. Subfascial endoscopic perforator vein surgery combined with saphenous vein ablation: results and critical analysis. *J Vasc Surg* 2003;38:67-71.
 58. Obermayer A, Gostl K, Walli G, Benesch T. Chronic venous leg ulcers benefit from surgery: results from 173 legs. *J Vasc Surg* 2006;44:572-9.
 59. Padberg FT Jr, Pappas PJ, Araki CT, Back TL, Hobson RW 2nd. Hemodynamic and clinical improvement after superficial vein ablation in primary combined venous insufficiency with ulceration. *J Vasc Surg* 1996;24:711-8.
 60. Mendes RR, Marston WA, Farber MA, Keagy BA. Treatment of superficial and perforator venous incompetence without deep venous insufficiency: is routine perforator ligation necessary? *J Vasc Surg* 2003;38:891-5.
 61. Blomgren L, Johansson G, Dahlberg-Akerman A, Thermanius P, Bergqvist D. Changes in superficial and perforating vein reflux after varicose vein surgery. *J Vasc Surg* 2005;42:315-20.
 62. Nelzén O, Fransson I. Swedish SEPS Study Group. Early results from a randomized trial of saphenous surgery with or without sub-fascial endoscopic perforator surgery in patients with a venous ulcer. *Br J Surg* 2011;98:495-500.
 63. Stuart WP, Adam DJ, Allan PL, Ruckley CV, Bradbury AW. Saphenous surgery does not correct perforator incompetence in the presence of deep venous reflux. *J Vasc Surg* 1998;28:834-8.
 64. Kistner RL, Ferris EB, Randhawa G, Kamida C. A method of performing descending venography. *J Vasc Surg* 1986;4:464-8.
 65. Raju S, Fredericks R, Neglen P, Bass JD. Durability of venous valve reconstruction for primary and post-thrombotic reflux. *J Vasc Surg* 1996;23:357-67.
 66. Neglén P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg* 2007;46:979-90.

67. Raju S, Darcey R, Neglén P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *J Vasc Surg* 2010;51:401-8
68. Sellitti A, Furino E, Nasto A, Di Filippo A, Sellitti ME, Apperti M, Quarto G. Role of the haemodynamic mapping in varicose vein surgery of lower limbs. *Ann Ital Chir* 2016;87:392-395.
69. Lurie F, Kistner RL, Eklof B, Kessler D. Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept. *J Vasc Surg* 2003;38:955-61.
70. Lugli M, Guerzoni S, Garofalo M, Smedile G, Maleti O. Neovalve construction in deep venous incompetence. *J Vasc Surg* 2009;49:156-62.
71. Criado E, Farber MA, Marston WA, Daniel PF, Burnham CB, Keagy BA. The rule of air pletismography in the diagnosis of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1998;27 (4): 660-70.
72. Masuda EM, Kistner RL. Long-term results of venous valve reconstruction: a four to twenty-one year follow-up. *J Vasc Surg* 1994;19:391-403.
73. Lehtola A, Oinonen A, Sugano N, Albäck A, Lepántalo M. Deep venous reconstructions: long-term outcome in patients with primary or post-thrombotic deep venous incompetence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:487-93
74. Nishibe T, Kudo F, Flores J, Miyazaki K, Yasuda K. Femoral vein valve repair with angiography-assisted anterior valve sinus plication. Early results. *J Cardiovasc Surg* 2001;42:529-35.
75. Tripathi R, Sieunarine K, Abbas M, Durrani N. Deep venous valve reconstruction for non healing ulcers: techniques and results. *ANZ J Surg* 2004;74:34-9.
76. Rosales A, Slagsvold CE, Kroese AJ, Stranden E, Risum O, Jorgensen JJ. External venous valvuloplasty (EVP) in patients with primary chronic venous insufficiency (PVC). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:570-6.
77. Camilli S, Guarnera G. External banding valvuloplasty of the superficial femoral vein in the treatment of primary deep valvular incompetence. *Int Angiol* 1994;13:218-22.
78. Akesson H, Risberg B, Bjorgell O. External support valvuloplasty in the treatment of chronic deep vein incompetence of the legs. *Int Angiol* 1999;18:233-8.
79. Lane RJ, Cuzilla ML, McMahon CG. Intermediate to long-term results of repairing incompetent multiple deep venous valves using external stenting. *ANZ J Surg* 2003;73:267-74.
80. Taheri SA, Heffner R, Bodd T, Pollack LH. Five years experience with vein valve transplant. *World J Surg* 1986;10:935-7.
81. Eriksson I, Almgren B. Surgical reconstruction of incompetent deep vein valves. *Up J Med Sci* 1988;93:139-43.
82. Sottiurai VS. Current surgical approaches to venous hypertension and valvular reflux. *Int J Angiol* 1996;5:49-54.
83. Perrin M. Reconstructive surgery for deep venous reflux. A report on 144 cases. *Cardiovasc Surg* 2000;8:246-55.
84. Plagnol P, Ciostek P, Grimaud Jp, Prokopowicz SC. Autogenous valve reconstruction technique for post-thrombotic reflux. *Ann Vasc Surg* 1999 May;13 (3): 339-42.
85. Maleti O, Lugli M. Neovalve construction in postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2006;43: 794-9.
86. Cura M, Cura A. What is the significance of ovarian vein reflux detected by computed tomography in patients with pelvic pain? *Clinical Imaging* 2009;33:306-310.
87. Nicholson T, Basile A. Pelvic Congestion Syndrome, Who Should We Treat and How? *Tech Vasc Interventional Rad* 2006;9:19-23.
88. Barros FS, Peres JMG, Zandonade E, Salles-Cunha SX, Monedero JL, Hilel ABS, Barbosa de Menezes AB, Barros DS. Evaluation of plevic varicose veins using color Doppler ultrasound: comparison of results obtained with ultrasound of the lower limbs, transvaginal ultrasound, and phlebography. *J Vasc Bras* 2010 9(2):15-23.
89. Rastogi N, Kabutey NK, Kim D. Incapacitating pelvic congestion syndrome in a patient with a history of May-Thurner syndrome and left ovarian vein embolization. *Ann Vasc Surg* 2012 Jul;26 (5): 7-11 e 732.
90. Labropoulos N, Tionson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS, Mansour MA, Baker WH. Nonsaphenous superficial vein reflux. *J Vasc Surg* 2001;34(5):872-7.
91. Scultetus AH, Villavicencio JL, Gillespie DL. The nutcracker syndrome: its role in the pelvic venous disorders. *J Vasc Surg* 2001 Nov;34 (5): 812-9.
92. Swanton S, Reginald P. Medical management of chronic pelvic pain: the evidence. *Reviews in Gynaecological practice* 2004. 4 (1):65-70.
93. Nicolaides A, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairons M, Carpentier P, et al.. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008;27:1-59.
94. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Golud MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012 Dec;142 (6): 1698-1704.
95. Quarto G, Genovese G, Apperti M, Amato B, Benassai G, Furino E. Is the fibrotic parietal thickening a reliable parameter for diagnosing previous asymptomatic deep vein thrombosis? *Ann Ital Chir*, 2015; 86:427-31
96. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002 Sep;24 (3): 209-14.
97. Enden T, Klow NE, Sandvik L, Slagsvold CE, Ghanima W, Hafsaah G, Holme PA, Holmen LO, Njaastad AM, Sandbaek G, Sandset PM. Catheter-directed thrombolysis vs anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency. *J Thromb Haemost* 2009 Aug;7 (8): 1268-75.
98. Prandoni P. Prevention and treatment of venous thrombo-embolism with low-molecular-weight heparins: Clinical implications of the recent European guidelines. *Thromb J* 2008 Sep 9;6-13.
99. Juhan C, Hauptert S, Miltgen G, Girard N, Dulac P. A New intra arterial rt-PA dosage regimen in peripheral arterial occlusion: bolus followed by continuous infusion. *Thromb Haemost*. 1991 May 6;65(5):635.
100. Comerota AJ, Grewal N, Martinez JT, Chen JT, Disal-le R, Andrews L, Sepanski D, Assi Z. Postthrombotic morbidity correlates with residual thrombus following catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012 May;5 (5): 1547.
101. Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion. *J Vasc Surg*. 2013 Apr;57(4):1163-9.
102. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998 Feb 12;338 (7): 409-15.
103. Streiff MB. Vena cava filters: comprehensive review. *Blood* 2000 Jun 15;95 (12): 3669-77.
104. Fox MA, Kahn SR. Postthrombotic syndrome in relation to vena cava filter placement: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2008 Jul;19 (7): 981-5.
105. Garcia DA, Gould MK, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012 Feb;141 (2): 227-77.

12.2. Parte Seconda

Indice

- 12.2.1. Trombosi venosa superficiale
- 12.2.2. Scleroterapia delle varici degli arti inferiori
- 12.2.3. Terapia medica della malattia venosa cronica
- 12.2.4. Ulcera venosa degli arti inferiori

Premessa metodologica.

Questa seconda parte delle Linee Guida di Flebologia è dedicata al trattamento prevalentemente medico delle patologie venose.

I paragrafi relativi a Diagnostica Flebologica, Trombosi Venosa Profonda, Terapie Compressive, Linfologia saranno trattati in altre Linee Guida.

La metodologia seguita in questo paragrafo è quella dell'ACC-AHA già adottata da SICVE per altre Linee Guida¹.

12.2.1. Trombosi venosa superficiale

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

Certamente in passato ma anche recentemente, numerosi Autori hanno caldeggiato questo atteggiamento più aggressivo, forse spinti dalla propria estrazione chirurgica vascolare e perché tale atto terapeutico era tecnicamente, nelle loro mani, più familiare e con risultati di follow-up non significativamente inferiori al solo trattamento medico anticoagulante¹¹⁻²⁴.

La TVS è una condizione clinica tradizionalmente

considerata benigna e pertanto meno studiata della TVP, ma che si manifesta in realtà con una frequenza più alta (1-2 casi nuovi casi/1000 abitanti/anno)²⁵. Normalmente localizzata agli arti inferiori, coinvolge più frequentemente la vena grande safena.

Raramente idiopatica è invece spesso associata, come peraltro la TVP, ad un quadro di insufficienza venosa cronica, sindrome paraneoplastica, trombofilia congenita, gravidanza, terapia estroprogestinica, obesità, scleroterapia, CVC, terapia endovenosa, viaggi a lunga percorrenza e storia di pregresse TVP.

L'interesse clinico nella diagnosi e il trattamento della TVS si basa sulla potenziale gravità dovuta al rischio di estensione del trombo al distretto venoso profondo sia attraverso la giunzione safeno-femorale sia attraverso le vene perforanti, con rischio di embolizzazione.

Lo studio prospettico POST²⁶ ha infatti riscontrato che in una popolazione di 844 pazienti con TVS acuta, il 4% presentava una embolia polmonare (EP) sintomatica e che il 24%, all'esame ecografico, presentava al momento della diagnosi anche una TVP (10% prossimale, 14% distale). Nei pazienti senza presentazione iniziale di un quadro di TEV, nonostante il 90% sia stato sottoposto ad un trattamento anticoagulante (2/3 della dose terapeutica oppure 1/3 della dose di profilassi per una durata media di 11 giorni), il 3,1% ha sviluppato un quadro di TEV sintomatica, l'1,9% ha sviluppato una recidiva di TVS (in un differente distretto) e il 3,3% ha presentato al terzo mese un'estensione della TVS (nello stesso distretto).

In considerazione, pertanto, dell'alta prevalenza di una concomitante TEV in pazienti con TVS, con conseguente necessità di intraprendere un trattamento anticoagulante a dosaggio terapeutico, nella diagnosi accurata di tale patologia, generalmente stabilita da segni clinici locali (*rubor, calor, tumor, dolor*), è raccomandato l'utilizzo di un esame eco-color-Doppler.

Tale esame strumentale permette inoltre di definire le caratteristiche della vena interessata, localizzazione (possibile coinvolgimento del distretto profondo o eventuale contiguità alla giunzione safeno-femorale o safeno-poplitea), ecogenicità (ipoecogenicità segno di trombosi recente).

Per quel che riguarda l'approccio terapeutico (medico e/o chirurgico) risulta importante, oltre che localizzare il trombo (limitato al distretto superficiale, distretto superficiale ma contiguo al distretto profondo, estensione nel distretto profondo), classificare anche la TVS sulla base della natura del vaso (vaso venoso varicoso vs vaso venoso sano) e l'eziopatogenesi legata a ciascuno gruppo.

La TVS di un distretto venoso superficiale varicoso, frequentemente localizzata nella vena grande safena, più raramente, nella vena piccola safena, riconosce come fattori predisponenti le alterazioni strutturali dell'endotelio stesso associate ad un assetto emodinamico compromesso. In questo contesto clinico, oltre all'approccio medico, dovrebbe pertanto essere valutato l'eventuale approccio chirurgico con crossectomia.

Controverso è comunque l'approccio farmacologico nel trattamento della TVS. Pochi gli studi clinici mirati all'efficacia della terapia anticoagulante nella TVS. Bassa la qualità dei risultati (STENOX) che hanno suggerito l'utilizzo di una dose profilattica/intermedia di eparina non frazionata (ENF) ed eparina a basso peso molecolare (EBPM) o di antiinfiammatori non steroidei²⁷. Il recente studio CALISTO²⁸, comparando una dose di fondaparinux di 2,5 mg/die per 45 giorni vs. placebo nel trattamento della TVS (con un'estensione di 5 cm) in 3000 pazienti, ha però dimostrato l'efficacia nel ridurre il TEV, la recidiva, l'estensione della trombosi stessa e la necessità dell'approccio chirurgico con una ridotta incidenza di eventi emorragici. Analoghi risultati si sono raggiunti nello studio STEFLUX che ha dimostrato l'efficacia di un trattamento con parnaparina per 30 giorni (8500 UI per 10 gg seguite da 6400 UI per 20 gg.)²⁹ Tali risultati confermerebbero comunque l'efficacia, pur non essendoci un paragone diretto, di un trattamento anticoagulante a dose intermedia con EBPM o con fondaparinux con un modesto rischio emorragico.

In associazione alla terapia medica/chirurgica, va praticata la compressione elastica che ha il compito di ridurre l'edema dell'arto, facilitare l'adesione alla parete del trombo e accelerarne la lisi.³⁰⁻³²

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

Sospetto clinico

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

Diagnostica

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

Terapia

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

Note

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

La scelta di un dosaggio più o meno aggressivo di EBPM o ENF è in relazione alla presenza o meno di altri fattori di rischio e all'estensione e gravità del quadro clinico³³.

Riguardo alle TVS ad evoluzione ascendente e con interessamento centripeto degli assi safenici fino in prossimità o coinvolgenti le crosse (iuxtagiunzionali), allo stato attuale dei dati presenti in Letteratura, si può affermare che non c'è sufficiente evidenza riguardo a quale trattamento (chirurgico *versus* medico/conservativo/farmacologico) sia significativamente superiore, in quanto mancano studi multicentrici comparativi e pertanto è indicato attuare l'una o l'altra terapia. Sono pertanto necessari studi ben condotti e controllati di comparazione, come auspicato dalla Cochrane Collaboration³⁴.

Raccomandazione 12.2.1

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

Classe I, Livello A

Raccomandazione 12.2.2

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

Classe IIa, Livello B

Raccomandazione 12.2.3

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

Classe I, Livello A

Raccomandazione 12.2.4

Per le TVS isolate confinate a varicosità del segmento sotto il ginocchio, è indicata l'applicazione locale di eparinoidi, anti-infiammatori non steroidei e l'uso di calza elastica.

Classe IIa, Livello B

Bibliografia

- Lanza G, Bignamini A, Ricci S. Metodologia. Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2015 September;22-3 Suppl 2:3-12.
- Agus G. B., Allegra C., Arpaia G., de Francis S., Gasbarro V. Linee Guida del Collegio Italiano di Flebologia: Rev. 2013 ACTA PHLEBOLOGICA, Vol. 14 - Suppl. 1 al No. 2, agosto 2013; 111-112.
- G. Milio, G. M. Andreozzi, P. L. Antignani, E. Arosio, G. Arpaia, B. Crescenzi, M. Di Salvo, B. Gossetti, G. Marcucci, a nome del Gruppo di Lavoro SIAPAV con Metis-FIMG, SICVE, SIDV, SIMG, Siset. Modello di percorso diagnostico e terapeutico per la trombosi venosa superficiale. MINERVA CARDIOANGIOL 2012;60(Suppl. 4 al N. 2):37-50.
- Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML *et al.* The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg 2011;53 (5 Suppl): 2S-48S.
- Hingorani A, Ascher E. Superficial venous thrombophlebitis. In: Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders. Guidelines of the American Venous Forum. London: Hodder Arnold; 2009. p. 314-319.
- Kalodiki E., Stvrtnova V., Allegra C., Andreozzi G.M., Antignani P.L., Avram R., Brkljacic B., Cadariou F., Fareed J., Gaspar L., Geroulakos G., Jawien A., Kozak M., Lattimer C.R., Minar E., Partsch H., Passariello F., Patel M., Pécsvárad Z., Poredos P., Roztocil K., Scuderi A., Sparovec M., Szostek M., Skorski M. Superficial Vein Thrombosis: a consensus statement. International Angiology, Vol. 31 - No. 3, June 2012; 203-216.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
- Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: International Consensus Statement. International Angiology, Vol. 32 - No. 2, April 2013.
- 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.
- Stvrtnova V, Poredos P, Allegra C. Superficial thrombophlebitis - Consensus proposal from Central European Vascular Forum (CEVF) for diagnosis and treatment Acta Phlebologica 2011; 12:165-74.
- Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, *et al.* Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study. Angiology 1999;50:523-529.
- Belcaro G, Errichi BM, Laurora G, Cesarone MR, Candiani C. Treatment of acute superficial thrombosis and follow-up by computerized thermography. Vasa. 1989;18(3):227-234.
- Bergan JJ. Surgical management of acute superficial and deep venous thrombosis. In Ernest CB Stanley JC (eds) Current therapy in vascular surgery. BC Decker Inc, Philadelphia, 1991, 972-974.
- Botta G., Mancini St., Berna F., Bucalossi M., Mancini S. La crossectomia di urgenza nel trattamento della tromboflebite safenica ascendente. Acta Phlebologica 2005 August; 6(2):91-92.
- Emanuelli G., Segramora V., Rossi R., Lavorato F. La crossectomia allargata nella profilassi dell'Embolia Polmonare. Minerva Angiologica 1994; 19: 159-165.
- Gjores JE. Surgical therapy of ascending thrombophlebitis in the saphenous system. Angiology 1962;13:241-243.
- Hafner CD, Cranley JJ, Krause RJ, Strasser ES. A method of managing superficial thrombophlebitis. Surgery 1964;55:201-206.
- Husni EA, Williams WA. Superficial thrombophlebitis of lower limbs. Surgery 1982;91:70-4
- Kalodiki E., Nicolaidis AN. Superficial thrombophlebitis and low-molecular-weight heparins. Angiology, 2002; 53: 659-663.
- Lohr JM, McDevitt DT, Lutter KS, Roedersheimer LR, Sampson MG. Operative management of greater saphenous thrombophlebitis involving the saphenofemoral junction. Am J Surg 1992; 164:269-75.
- Lozano FS, Almazan A. A Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. Vasc Endovascular Surg.2003;37:415-420.
- Plate G, Eklof B, Jensen R, Ohlin P. Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and acute surgery in thrombophlebitis of the long saphenous vein. Acta Chir Scand 1985;151:241-4.
- Zaraca F., Ebner H. La tromboflebite ascendente della vena safena magna: proposta di una nuova classificazione morfologica. Chirurgia Italiana 2008 - vol. 60 n. 3 pp 419-424.
- Karathanos C, Spanos K, Lachanas V, Athanasoulas A, Giannoukas AD. Patterns in the management of superficial vein thrombosis. Phlebology. 2016 Apr 6. pii: 0268355516641003. [Epub ahead of print]
- Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M., Baccaglioni U, *et al.* First ambulatory screening on thromboembolism (FAST) study group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicenter cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism, J Throm Haemost 2005; 3: 1459-66.
- Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, *et al.* POST (Prospective Observatory Superficial Thrombophlebitis) study group. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism: large prospective epidemiological study. Ann. Intern Med 2010; 152:1218-24.
- 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.
- Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, *et al.* CALISTO study Group. Fondaparinux for the treatment of Superficial vein thrombosis in the Legs. N Engl J Med 2010;152:218-24.
- Cosmi B, Filippini M, Tonti D *et al.* on behalf of the STEFLUX Investigators. A randomized double-blind study of low-molecular-weight

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

12.2.2. La scleroterapia per il trattamento dei disturbi venosi cronici

Premessa metodologica

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

Introduzione

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

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

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

Se paragonato, comunque, alla crossectomia con stripping e all'ablazione termica, il trattamento scleroterapico, compreso quello con l'utilizzo della schiuma, mostrerebbe percentuali di ricanalizzazione/fallimento più alte nel medio termine⁴, mentre la qualità della vita e l'evoluzione della sintomatologia sarebbero sovrapponibili a quelle rilevate in seguito al trattamento chirurgico e termico⁴.

Obiettivi della scleroterapia

I possibili obiettivi possibili della terapia sclerosante sono:

- l'oblitterazione delle vene varicose;
- la prevenzione e il trattamento delle complicanze delle patologie venose croniche (*chronic venous disease, CVD*);
- il trattamento emodinamico e conservativo² finalizzato al recupero funzionale sia delle safene che delle tributarie e alla riduzione dello stadio evolutivo della malattia varicosa⁵;
- il miglioramento e/o la riduzione della sintomatologia venosa;
- il miglioramento della funzionalità del sistema venoso;
- il miglioramento della qualità della vita;

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

Indicazioni alla terapia sclerosante

La terapia sclerosante è oggi il trattamento di scelta delle varici dermiche ed extrasafeniche. Per quanto con-

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

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

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

cerne invece le indicazioni al trattamento della varicosi safenica, non esiste attualmente in letteratura una chiara evidenza a favore di alcuna delle tre classiche terapie oggi disponibili: sclerosi, chirurgia o procedure endovenose.^{6,7}

Le indicazioni alla terapia sclerosante delle varici sono le seguenti:

- teleangectasie^{8,9} che, pur se rilevanti dal punto di vista estetico, quando si associano alla sintomatologia propria della MCV, possono rappresentarne il suo primo stadio³ (Grado 1A);
- varici reticolari (1-3 mm) (Grado 1A, 2B con schiuma);
- varici safeniche (Grado 2B)^{6,7};
- varici extra-safeniche (Grado 1C);
- vene perforanti incontinenti (Grado 1C);
- varici residue e recidive dopo intervento chirurgico (Grado 1C);
- varici post-flebitiche (Grado 1C);
- varici nelle malformazioni venose congenite quando l'intervento chirurgico non è attuabile (Grado 2B);
- varici di origine pelvica;
- varici peri-ulcerose (Grado 1B);

- ricanalizzazioni post-scleroterapia (Grado 1B);
- trattamento d'urgenza in caso di emorragia da rottura di varice.

Farmaci sclerosanti

Negli ultimi decenni, diversi farmaci sclerosanti sono stati utilizzati per il trattamento delle varici, e questo in base alla nazione, ai suoi regolamenti, alle tradizioni nazionali e alla dimensione dei vasi da trattare. Essi possono essere classificati sia in base alle loro caratteristiche chimiche che in relazione al loro potere sclerosante. In base al potere sclerosante, si distingue tra:

- sclerosanti maggiori: tetradecilsolfato sodico (Trombovar 1-3%, Fibro-vein 0,2-3%); soluzioni poliodate (Variglobin 6-12%, Sclerodine 6%); salicilato di sodio (40-60%);
- sclerosanti di media potenza: polidocanolo (Lauro-macrogol 400), Atossisclerol 0,25-3%;
- sclerosanti minori: glicerina 72%; salicilato di sodio 8-12%; soluzioni saline ipertoniche singole (23,4%) o associate a destrosio (Sclerodex, reperibile negli USA).

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

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

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

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

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

FARMACI DETERGENTI

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

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

Detergenti non-ionici.—Il più utilizzato è il Lauro-macrogol 400 (idrossi-polietossi-dodecano), meglio conosciuto come polidocanolo (Atossisclerol) Le concentrazioni a disposizione vanno dallo 0,25 al 3% e, grazie

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

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

alla sua versatilità, può essere indicato sia per il trattamento delle teleangectasie che per le varici di piccolo, medio e grosso calibro. In una seduta, la dose massima non dovrebbe superare i 6 ml, e, comunque, non oltre 2 mg per kg di peso. Raramente può dare fenomeni allergici. Anch'esso potrebbe causare, in seguito ad accidentale diffusione extravasale, una necrosi tissutale con formazione di escare che guariscono lentamente o pigmentazioni cutanee di difficile trattamento dato che, pur sembrando innocuo per i tessuti sani, nei territori varicosi i tessuti peri-vascolari spesso sono alterati. Alcuni Autori negherebbero questa possibilità, e comunque non con concentrazioni basse (Tabelle II, III).

FARMACI DISIDRATANTI

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

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

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

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

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

Uso della schiuma

Le prime intuizioni ed i primi tentativi di usare i farmaci sclerosanti sotto forma di soluzione schiumosa risalgono agli anni '40 (Orbach, 1946) con la tecnica dei tre strati (aria, schiuma, liquido). Dopo il tetradecilsofato, è stato impiegato anche il polidocanolo al fine di sfruttarne la peculiarità della schiuma di assicurare un tempo di contatto con l'endotelio decisamente più lungo rispetto a quello ottenibile dalla sola formulazione liquida penalizzata, in termini temporali, dal "lavaggio" operato dal sangue con conseguente diminuzione del tempo di contatto con l'endotelio e diluizione molto rapida della concentrazione. Tale schiuma veniva ricavata direttamente nella siringa (riempita di agente sclerosante insieme ad una minima quantità d'aria), mediante blocco dell'apertura del cono della siringa stessa, tiraggio ripetuto dello stantuffo, scuotimenti e succussioni del liquido sclerosante presente. All'epoca, le siringhe usate erano generalmente quelle di vetro da 1 ml, ma questa schiuma, ottenibile anche in quelle usa e getta di plastica, era piuttosto instabile⁸ in quanto era caratterizzata da bolle piuttosto grandi, rade e grossolane, rapidamente dissolventesi, comunque incapaci di creare, una

volta nel vaso, un "tappo" particolarmente consistente, per cui era riservata soprattutto al trattamento delle teleangectasie e delle reticolari di piccolo calibro.

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

A proposito di siringhe in vetro, esse vengono tuttora utilizzate, questa volta nel formato da 5 ml, nel Trattamento Emodinamico e Conservativo (metodica ESEC)², collegate a micro catetere¹¹ corto con ago terminale a una farfalla. La schiuma, che si ottiene dopo aver clippato il catetere ed effettuato una leggera e costante depressione sul pistone della siringa stessa aspirando aria, è anch'essa caratterizzata da bolle piuttosto grosse, con un rapporto tra agente sclerosante e aria di circa 1 a 10. La consistenza delle bolle ottenute è intermedia tra quelle descritte precedentemente e quelle del metodo Tessari, che viene di seguito trattato, mentre l'aggressività è volutamente minore perché la metodica ESEC utilizza una strategia emodinamica e conservativa.^{2, 12}

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

È bene ricordare che, in generale, i liquidi sclerosanti a più bassa concentrazione creano una schiuma più instabile rispetto a quelli ad alta concentrazione e che, inoltre, non ci sarebbe nessuna evidenza di eventi avversi nell'uso di aria non sterile per la produzione della schiuma stessa¹³.

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

Al fine di aumentare la sicurezza generale dei pazienti trattati con schiuma, è opportuno iniettare la schiuma

quando risulta di consistenza piuttosto densa (Grado 1C) e non far muovere il paziente e/o le gambe per alcuni minuti dopo l'iniezione, evitando una manovra di Valsalva (Grado 1C).

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

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

Di recente, non è stato dimostrato di alcuna utilità, circa l'insorgenza di una eventuale sintomatologia neurologica, l'utilizzo di schiuma realizzata con O₂ o CO₂ rispetto a quella realizzata con normale aria in bassi volumi.

Controindicazioni alla scleroterapia

Controindicazioni assolute:

- 1) Malattie sistemiche e della crasi ematica scompensate o non ben controllabili farmacologicamente quali:
 - cattive condizioni di salute;
 - epatopatie scompensate;
 - nefropatie scompensate;
 - diabete non controllato farmacologicamente;
 - malattie febbrili con necessità di allettamento;
 - coagulopatie ad alto rischio trombo-embolico;
 - neoplasie in fase acuta;
- 2) allergia o anche idiosincrasia ai liquidi sclerosanti;
- 3) impedito deflusso venoso quali ostruzioni trombotiche o insufficienza cardiaca;
- 4) infezione locale nella zona da trattare o grave infezione generalizzata;
- 5) immobilità prolungata e/o lunga degenza a letto;
- 6) difficile deambulazione;
- 7) occlusione arteriosa periferica grave;
- 8) per la scleroterapia con schiuma, in aggiunta alle precedenti: noto shunt destro-sinistro sintomatico (ad esempio forame ovale pervio)¹⁴.

Controindicazioni relative:

- 1) gravidanza;
- 2) allattamento al seno (interrompere l'allattamento per almeno 2-3 giorni);
- 3) trombofilia non efficacemente gestibile (il tratta-

mento anticoagulante, di per sé, non è una controindicazione alla terapia sclerosante);

4) trombosi venosa superficiale in fase acuta;

5) nota predisposizione alle allergie;

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

Complicanze della scleroterapia

Possiamo distinguerle in immediate e tardive, locali e generali.

COMPLICANZE LOCALI IMMEDIATE

Iniezione extravasale.—Il paziente avverte dolore o forte bruciore legato al processo di ipodermite infiammatoria più o meno intensa in relazione al tipo, concentrazione e quantità di sclerosante utilizzato, fino alla possibile realizzazione di una necrosi tissutale¹⁵ con successiva formazione di escara. L'accidente può essere evitato adottando la tecnica dell'*air-block*^{8, 16}.

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

Iniezione intra-arteriosa.—È un'evenienza gravissima ma, per fortuna, rara nel trattamento delle teleangectasie, e è imputabile ad errore di tecnica. Naturalmente, tale inconveniente provoca dolore violento e ischemia acuta della zona di irradiazione dell'arteria. Avviene più frequentemente nella scleroterapia delle teleangectasie o delle vene reticolari di determinati distretti considerati più a "rischio", quali il triangolo di Scarpa, il cavo popliteo, la zona perimalleolare, il dorso del piede, e per questo evento si è ipotizzato, data la cospicua vascolarizzazione sottocutanea di queste aree, un passaggio dello sclerosante nella circolazione arteriosa attraverso anastomosi artero-venose e seguente passaggio in micro arteriole che decorrono superficialmente, oppure un meccanismo legato ad un vasospasmo. Per il trattamento dei vasi di calibro maggiore, il rischio può essere decisamente ridotto attraverso l'uso di una guida ecografica che permetta di identificare con certezza la presenza di eventuali vasi arteriosi nelle immediate vicinanze della vena da trattare e che, a maggior ragione, è necessario utilizzare

in caso di iniezione in vene non visibili e non palpabili (Grado IC). Se si sospettasse un'iniezione intra-arteriosa, dovrebbe essere eseguita, se possibile e in tempi molto brevi, una somministrazione locale di anticoagulante tramite cateterismo e successiva trombolisi. Questo intervento può essere completato dalla somministrazione sistemica di anticoagulante. Inoltre, la precoce somministrazione di steroidi per via sistemica può aiutare a ridurre l'infiammazione.

COMPLICANZE LOCALI TARDIVE

Escara.—È dovuta all'iniezione extravasale ed è conseguente alla necrosi del tessuto interessato^{15,17}.

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

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

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

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

Pigmentazioni.—Sono abbastanza frequenti e sono legate al tipo e alla concentrazione dello sclerosante¹⁷ e a un'eventuale inadeguata elastocompressione. È bene consigliare di non esporsi ai raggi UV almeno per un paio di settimane dopo la scleroterapia. Queste pigmentazioni rispondono abbastanza positivamente all'uso topico di EDTA, desferoxamina, acido retinoico ecc., la chemio esfoliazione con acido tricloroacetico o acido glicolico; l'uso di tecniche non farmacologiche come micro der-

moabrasione, laser pulsati/continui (*Doppler vapor laser, pulsed-dye laser*, ecc.); la crioterapia (azoto liquido, neve carbonica, cloruro di etile). I risultati, comunque, non sempre sono ottimali: quelli migliori sarebbero appannaggio dell'EDTA, acido tricloroacetico e acido glicolico.

COMPLICANZE GENERALI IMMEDIATE

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

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

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

Intolleranze al tipo di farmaco usato.—Comparsa di ipertermia, ematuria microscopica, nausea, disturbi della vista, acufeni, disturbi della parola, parestesie, sapore metallico, lombalgie, tosse secca, ecc. In questo caso, è opportuna la sostituzione del tipo di farmaco utilizzato oppure la sospensione del trattamento. Sintomi transitori emicrania o simili e/o di carattere neurologico del tipo disturbi della vista, acufeni, disturbi della parola, parestesie possono essere osservati dopo qualsiasi tipo di scleroterapia anche se sembrerebbe si verificano più frequentemente dopo scleroterapia con schiuma. È stato ipotizzato che questa sintomatologia potrebbe essere legata al passaggio di bolle di schiuma nel sistema arterioso a causa di uno shunt cardiaco destro-sinistro (ad esempio PFO)^{14,21} presente nel 30% circa della popolazione generale oppure dovuta alla liberazione di mediatori vasoattivi secreti dall'endotelio leso²². La loro frequenza e l'importanza della sintomatologia indotta sarebbero direttamente proporzionale al loro rapido e massivo transito nel sistema arterioso, come potrebbe accadere appunto in pazienti portatori di pervietà del forame ovale.

COMPLICANZE GENERALI TARDIVE

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

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

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

- allungare i tempi di permanenza del paziente sul lettino (Grado 2C);
- evitare l'iniezione di volumi consistenti di schiuma o, in alternativa, di passare alla scleroterapia con agenti liquidi (Grado 2C);
- evitare l'esecuzione di una manovra di Valsalva subito dopo l'iniezione (Grado 2C).

COMPLICANZE GRAVI E RARE DELLA SCHIUMA

In più, per la scleroterapia con schiuma, possono verificarsi le seguenti complicanze²³:

— complicanze gravi: casi isolati di necrosi estese dei tessuti, trombosi venosa profonda distale (per lo più muscolare); casi isolati di ictus e attacco ischemico transitorio (*transient ischemic attack*, TIA). In letteratura sono stati descritti casi isolati di ictus o TIA^{24, 25} correlati a embolismo paradossale^{21, 26} da trombosi con insorgenza tardiva o ad embolismo gassoso paradossale con insorgenza rapida, quale specifica complicanza della scleroterapia con schiuma sclerosante²¹. È comunque molto importante considerare che tutti i pazienti con ictus a esordio precoce dopo scleroterapia con schiuma — verosimilmente imputabile all'embolia gassosa paradossale — hanno avuto un recupero completo o quasi²⁷;

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

Il consenso informato del paziente

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

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

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

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

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

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

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

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

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

— che, infine, potrebbe essere opportuno un follow-up a breve e medio termine²⁸.

Tecnica generale

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

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

Comunque, il confronto tra le varie tecniche è stato valutato a più riprese dalla Cochrane Collaboration, ma

i dati acquisiti non permettono di formulare una migliore efficacia dell'una sull'altra. Inoltre, è emerso che liquidi sclerosanti diversi produrrebbero lo stesso tipo di lesione sull'endotelio vasale, per cui il tipo di sclerosante non sembrerebbe influire più di tanto sui risultati della scleroterapia.

ESECUZIONE

Con il paziente in clinostatismo e dopo aver accuratamente disinfettato la cute, si procede alla scelta del vaso da trattare. Di solito vengono usate siringhe di vetro oppure monouso in plastica, con capacità da 1 cc (quelle da insulina) fino a quelle da 5 o 10 cc, con aghi da 12/15 mm e calibro variabile da 18 a 32 gauge a seconda della grandezza del vaso, della viscosità dello sclerosante e delle abitudini dell'operatore. Per i vasi più grandi, alcuni utilizzano anche micro cateteri^{8, 11} corti con aghi terminali a farfalla.

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

Al fine di evitare iniezioni extravasali, è opportuno utilizzare, soprattutto nel trattamento delle teleangectasie e delle vene reticolari, la tecnica dell'*air-block*^{8, 16}, che consiste nel lasciare una minima quantità di aria all'interno del cono della siringa in modo che se l'ago fosse fuori vaso, la fuoriuscita dell'aria al momento dell'iniezione formerebbe un piccolo pomfo di enfisema sottocutaneo: questo semplice ma efficace accorgimento permetterebbe, così, di evitare lo stravasamento del liquido sclerosante e la formazione di eventuali escare che non solo tendono a guarire lentamente, ma che spesso evolvono in cicatrici sicuramente poco estetiche. Per l'identificazione e la punzione di teleangectasie e di varici reticolari viene proposta la transilluminazione con luce laser³⁰.

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

Alcune metodiche prevedono l'uso, per i vasi di medio-grosso calibro, di flebotomi o devices dedicati³¹ da posizionare in maniera strategica sui punti di iniezione e/o

lungo il decorso dei vasi su cui si interviene al fine di poter sfruttare, una volta compressi adeguatamente da una benda, il blocco momentaneo della circolazione sanguigna in loco, prolungare il tempo di contatto dello sclerosante con l'endotelio e ridurre il lavaggio operato dal sangue.

I flebotomi sono utilizzati anche nel trattamento emodinamico conservativo ma vengono posizionati in un segmento limitato del vaso (compressione eccentrica) per non ostacolare il lavaggio e limitando, appunto, l'azione sclerosante al solo segmento trattato, con la prospettiva non indifferente di ottenere il risultato desiderato anche utilizzando una concentrazione più bassa dell'agente sclerosante².

Terapia compressiva

In generale, facendo riferimento alla concezione e allo schema classici, l'effetto meccanico della contenzione e della compressione, sia in tutti i casi di insufficienza venosa e/o linfatica che nella scleroterapia, è rappresentato dalla riduzione del calibro dei vasi con conseguente effetto Venturi e miglioramento della situazione di stasi anche a livello micro circolatorio, se presente.^{8, 29, 30}

Tale riduzione di calibro, infatti, è seguita da un aumento della velocità del flusso sanguigno e linfatico e conseguente riassorbimento dell'eventuale liquido interstiziale in eccesso; dal miglioramento dell'attività della pompa venosa, dalla riduzione del pool venoso degli arti inferiori, dall'avvicinamento delle valvole venose e dal collabimento dei vasi più piccoli⁸.

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

Tale compressione può essere esercitata dapprima manualmente, poi continuata con presidi di compressione concentrica ed eccentrica. Quest'ultima è realizzata con l'apposizione, sui punti di iniezione, di tamponi di ovatta o garza. Un criterio oggettivo da seguire nella loro preparazione prevede l'uso di tamponi di spessore e consistenza via via maggiore a seconda del crescere del calibro e della profondità della vena. Sono pertanto diffusamente adoperati, secondo l'esperienza di ogni singolo operatore, batuffoli compressi di cotone di Ger-

mania o simili (fleborotoli di Bassi), resi più consistenti dall'inserimento in essi di un nucleo di materiale rigido. Anche i punti di fuga dei reflussi possono essere selettivamente compressi con presidi presenti in commercio ed usati, nel controllo emostatico, come medicazioni adesive munite di espansori ad insufflazione³.

Non c'è unanimità di vedute sull'opportunità o meno di usare una compressione permanente nel trattamento delle teleangectasie e vene reticolari di piccolo calibro²⁹, e neppure sui tempi di durata ed entità della compressione. Noi consigliamo vivamente l'uso della compressione anche in questi casi^{8,9}.

È necessario, invece, applicare una compressione concentrica realizzabile sotto forma di un bendaggio elastocompressivo nella sclerosi dei vasi di maggior calibro^{29,32}. Si possono utilizzare bende mono o bi-estensive ad allungamento medio, partendo dalla pianta del piede e comprendendo la caviglia, dove la compressione deve essere maggiore per poi ridursi man mano che si sale sull'arto. Il bendaggio potrà essere a spire regolari, a srotolamento spontaneo o "a otto", e deve proseguire verso l'alto fino a comprendere tutti i punti di iniezione.

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

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

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

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

Bibliografia

- Rabe E, Breu FX, Cavezzi A, Coleridge Smith P, Frullini A, Gillet JL, et al.; Guideline Group. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology* 2014;29:338-54.
- Bernardini E, Piccioli R, De Rango P, Bisacci C, Pagliuca V, Bisacci R. Echo-sclerosis hemodynamic conservative: a new technique for varicose vein treatment. *Ann Vasc Surg* 2007;21:535-43.
- Ferrara F. Terapia sclerosante ed elastocompressiva delle flebopatie. Padova: Piccin; 2009.
- Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011;98:1079-87.
- Bernardini E, Piccioli R, De Rango P, Bisacci C, Pagliuca V, Bisacci R. Development of primary superficial venous insufficiency: the ascending theory. observational and hemodynamic data from a 9-year experience. *Ann Vasc Surg* 2010;24:709-20.
- Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V, Stansby G. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD005624.
- Rigby KA, Palfreyman SJ, Beverley C, Michaels JA. Surgery versus sclerotherapy for the treatment of varicose veins. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004980.
- Genovese G, Bernardini E, Giorio L, Bisacci R. La terapia delle teleangectasie. In: Mancini S. Trattato di flebologia e linfologia. UTET; 2001. p. 731-8.
- Genovese G, Spinelli GM, Giorio L, Bisacci R. L'esame clinico delle teleangectasie. In: Mancini S. Trattato di flebologia e linfologia. UTET; 2001. p. 723-9.
- Schuller-Petrovič S, Pavlovič MD, Neuhold N, Brunner F, Wölkart R. Subcutaneous injection of liquid and foamed polidocanol: extravasation is not responsible for skin necrosis during reticular and spider vein sclerotherapy. *J Eu Acad Dermatol Venerol* 2011;25:983-6.
- Cavezzi A, Tessari L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter versus direct injection. *Phlebology* 2009;24:247-51.
- Bernardini E, Piccioli R, De Rango P, Bisacci C, Pagliuca V, Bisacci R. Ambulatory and Haemodynamic treatment of venous insufficiency by ultrasound-guided sclerotherapy: 14 years results. *Phlebologie* 2007;36:186-95.
- De Roos KP, Groen L, Leenders AC. Foam sclerotherapy: investigating the need for sterile air. *Dermatol Surg* 2011;37:1119-24.
- Passariello F. Sclerosing foam and patent foramen ovale. The final report. In: World Congress of the International Union of Phlebology. 2007 Jun 18-20; Kyoto, Japan. *Int Angiol* 2007;26:87.
- Bergan JJ, Weiss RA and Goldman MP.: Extensive tissue necrosis following high concentration sclerotherapy for varicose veins. *Dermatol Surg* 2000;26:535-42.
- Sigg K. *Varizen, Ulcus cruris und Thrombose*. Berlin: Springer Verlag; 1976.
- Goldman MP, Sadick NS, Weiss RA. Cutaneous necrosis, telangiectatic matting and hyperpigmentation following sclerotherapy: etiology, prevention and treatment. *Dermatol Surg* 1995;21:19-29.
- Scultetus AH, Villavicencio JL, Kao TC, Gillespie DL, Ketron GD, Iafrafi MD, et al. Microthrombectomy reduces postsclerotherapy pigmentation: multicenter randomized trial. *J Vasc Surg* 2003;38:896-903.
- Tournay R. *La sclérose des varices*. Fourth edition. Paris: Expansion Scientifique Française; 1985.
- Fegan R. *Varicose veins: compression sclerotherapy*. London: Heinemann medical; 1967.
- Parsi K. Venous gas embolism during foam sclerotherapy of saphenous veins despite recommended treatment modifications. *Phlebology* 2011;26:140-7.
- Frullini A, Felice F, Burchielli S, Di Stefano R. High production of endothelin after foam sclerotherapy: a new pathogenetic hypothesis for neurological and visual disturbances after sclerotherapy. *Phlebology* 2011;26:203-8.
- Cavezzi A, Parsi K. Complications of foam sclerotherapy. *Phlebology* 2012;27(Suppl 1):46-51.
- Morrison N, Cavezzi A, Bergan J, Partsch H. Regarding "stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy". *J Vasc Surg* 2006;44:224-5.

25. Sarvananthan T, Shepherd AC, Willenberg T, Davies AH. Neurological complications of sclerotherapy for varicose veins. *J Vasc Surg* 2012;55:243-51.
26. Parsi K. Paradoxical embolism, stroke and sclerotherapy. *Phlebology* 2012;27:147-67.
27. Van der Plas JPL, Lambers JC, van Wersch JW, Koehler PJ. Reversible ischaemic neurological deficit after sclerotherapy of varicose veins. *Lancet* 1994;343:428.
28. De Maeseener M, Pichot O, Cavezzi A, Earnshaw J, van Rij A, Lurie F, et al. Union International de Phlebologie. Duplex ultrasound investigation of the veins of the lower limbs after treatment for varicose veins – UIP consensus document. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:89-102.
29. Kern P, Ramelet AA, Wütscher R, Hayoz D. Compression after sclerotherapy for telangiectasias and reticular leg veins: a randomized controlled study. *J Vasc Surg* 2007;46:1212-6.
30. Apperti M, Furino F, Sellitti A, Quarto G. The use of transillumination as rational approach to sclerotherapy and endovascular laser ablation of varices. Results in the use of an original instrument. *Ann It Chir* 2016;4:396-9.
31. Ferrara F, Ferrara G, Furino E, Ebner H, Quarto G. A new strategy in sclerotherapy of varicose veins. *Ann It Chir* 2016;4:381-5.
32. Weiss RA, Sadick NS, Goldman MP, Weiss MA. Post-sclerotherapy compression: controlled comparative study of duration of compression and its effects on clinical outcome. *Dermatol Surg* 1999;25:105-8.
33. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006;129:174-81.

Lecture consigliate

- Beckett T, Elstone A, Ashley S. Air *versus* physiological gas for ultrasound guided foam sclerotherapy treatment of varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:115-9.
- Blaise S, Bosson JL, Diamand JM. Ultrasound-guided sclerotherapy of the great saphenous vein with 1 % vs. 3 % Polidocanol foam: a multicentre double-blind randomised trial with 3-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:779-86.
- Coleridge Smith P. Sclerotherapy and foam sclerotherapy for varicose veins. *Phlebology* 2009;24:260-9.
- Ferrara F, Ferrara G. Les télangiectasies symptomatiques: évaluation et traitement. *Phlébologie* 2015;1:68.
- Frullini A, Cavezzi A. Sclerosing foam in the treatment of varicose veins and telangiectasies: History and analysis of safety and complications. *Dermatol Surg* 2002;28:11-5.
- Goldman MP. My sclerotherapy technique for teleangiectasia and reticular vein. *Dermatol Surg* 2010;36(Suppl 2):1040-5.
- Guex JJ. Complications of sclerotherapy: an update. *Dermatol Surg* 2010;36:1056-63.
- Hamel-Desnos C, Allaert FA. Liquid versus foam sclerotherapy. *Phlebology* 2009;24:240-6.
- Hessel G, Breu FX, Kuschmann A, Hartmann K, Salomon N. Sclerotherapy using air- or CO₂-O₂-foam: Post-approval study. *Phlebologie* 2012;41:77-88.
- Izzo M. Incidenti e complicazioni della scleroterapia. In: Mariani F, Mancini S, editors. *Scleroterapia*. Second edition. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2006. p. 167-71.
- Leslie-Mazwi TM, Avery LL, Sims JR. Intra-arterial air thrombogenesis after cerebral air embolism complicating lower extremity sclerotherapy. *Neurocrit Care* 2009;11:97-100.
- Nootheti PK, Cadag KM, Magpantay A, Goldman MP. Efficacy of graduated compression stockings for an additional 3 weeks after sclerotherapy treatment of reticular and telangiectatic leg veins. *Dermatol Surg* 2009;35:53-8.
- Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. Multiple small-dose injections can reduce the passage of sclerosant foam into deep veins during foam sclerotherapy for varicose veins. *Eur J Endovasc Surg* 2008;37:343-8.

12.2.3. Terapia medica della malattia venosa cronica

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

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

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

In queste linee guida verranno trattati soltanto i farmaci flebotropi.

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

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

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

Meccanismi d'azione dei farmaci vasoattivi

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

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

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

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

— una stimolazione di sostanze ad azione antiaggregante.

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

L'azione più conosciuta dei vasoattivi è l'aumento del tono venoso, in particolare FFPM e rutina modulano i segnali noradrenergici ⁷⁻¹¹, mentre l'estratto di *Ruscus aculeatus* è agonista dei recettori $\alpha 1$ -adrenergici ^{12, 13}.

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

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

In aggiunta a quanto detto, alcuni vasoattivi sembrano esplicare un'azione diretta a livello della cascata infiammatoria, agendo come potenti inibitori delle prostaglandine e del trombossano A₂, interferendo con l'attivazione dei leucociti e provocando una forte dimi-

nuzione della permeabilità capillare. La protezione contro il danno vascolare è mediata anche dall'inibizione dell'attivazione dei neutrofili e monociti ^{23, 24} e dalla diminuzione dei livelli serici delle proteine di adesione endoteliale.

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

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

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

TABELLA II. — Azioni dei principali vasoattivi ³.

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

TABELLA III. — Linee guida 2008 (da Nicolaidis et al.³).

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

FFPM: frazione flavonica purificata micronizzata.

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

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

Una meta-analisi di 5 trial, che ha valutato l'impiego della FFPM nel trattamento degli stadi avanzati della MVC con lesioni trofiche, ha evidenziato una possibile azione della FFPM nella guarigione delle ulcere, sempre comunque in associazione alla terapia compressiva

e al *wound care*, con riscontro di una guarigione più rapida, specialmente nelle ulcere estese (*relative risk reduction* [RRR]=40, 95% CI: 6-87 nelle ulcere tra 5 e 10 cm²) e in quelle di più difficile guarigione (RRR=44, 95% CI: 6-97 nelle ulcere presenti da 6 a 12 mesi) ⁴⁷.

Linee guida in letteratura

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

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

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

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

Riguardo all'estratto della foglia di vite rossa, sono stati condotti due studi con placebo che hanno dimostrato una significativa riduzione del volume dell'arto (-19,9±8,9 mm, 95% CI: -37,5-2,3; P=0,027), del dolo-

re (-6,6±3,3 mm su VAS, 95% CI: -13,1-0,1; P=0,047) dopo 12 settimane di trattamento⁵⁵, nonché della circonferenza della caviglia (-0,39±0,09 cm nel gruppo trattato vs. 0,29±0,09 cm nel gruppo placebo, P<0,001) dopo 6 settimane⁵⁶.

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

Ancora nel 2012, è stato condotto uno studio sull'utilizzo del sulodexide, una miscela di glicosaminoglicani (GAG) con attività antitrombotica e pro-fibrinolitica, derivato da mucosa porcina e usato nel trattamento di numerose patologie vascolari, che ha dimostrato un miglioramento significativo nella guarigione delle ulcere venose, sempre in associazione al bendaggio e al *wound care*, in pazienti con ulcere persistenti⁵⁹.

Sulla base di questi ulteriori studi, nel 2014 sono state redatte nuove linee guida³ per il trattamento dei sintomi associati a MVC in classe CEAP da C_{0s} a C_{6s}, da cui si evincono le seguenti raccomandazioni:

- la FFPM è indicata con grado 1B;
- i rutosidi, l'estratto di foglia di vite rossa, il calcio dobesilato, l'estratto di ippocastano e il *Ruscus* con grado 2B;
- la diosmina e il ginkgo con grado 2C.

Per quanto riguarda invece il trattamento delle ulcere venose C₆, ancora la FFPM è indicata con raccomandazione 1B, in aggiunta alla terapia compressiva e al *wound care*.

Del tutto recentemente, anche la European Society for Vascular Surgery (ESVS) ha pubblicato delle linee guida⁶⁰ che, a differenza delle precedenti, hanno utilizzato la metodologia della European Society of Cardiology (ESC Grading system) identificando i livelli di evidenza (A, dati derivati da più trial clinici randomizzati o meta-analisi, B dati derivati da un singolo trial randomizzato o ampi studi non randomizzati, C dati derivati da consensi di esperti o piccoli studi retrospettivi e registri) e la classe di raccomandazione (I, evidenza che il trattamento porti beneficio e sia efficace; IIa, a favore dell'efficacia; IIb, efficacia meno evidente; III,

evidenza o consensus generale che il trattamento non sia efficace, e in alcuni casi dannoso). Sono state così prodotte delle raccomandazioni da cui si evince che:

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

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

I farmaci venoattivi rivestono, quindi, un ruolo fondamentale nella gestione dei pazienti sintomatici fin dalle primissime fasi della MVC, anche in considerazione della scarsa *compliance* alla terapia compressiva di alcuni di essi. L'importanza di un trattamento efficace anche nei pazienti in classe CEAP C₀ è stato evidenziato da uno studio che ha mostrato come circa il 20% di tutti i pazienti che afferiscono all'ambulatorio del medico di medicina generale, potrebbero essere classificati come classe CEAP C₀⁶⁹. Nelle fasi più avanzate di MVC, i farmaci venoattivi possono essere utilizzati in combinazione con la scleroterapia, chirurgia e/o terapia elasto-compressiva, e possono essere considerati come terapia aggiuntiva nei Pazienti con ulcere venose attive.

Gli integratori alimentari

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

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

La Direttiva 2002/46/CE, attraverso cui ha trovato riconoscimento l'evoluzione del ruolo e delle finalità degli integratori alimentari, li definisce come “*i prodotti alimentari destinati ad integrare la dieta normale e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, sia monocomposti che pluricomposti, in forme 'di dosaggio', vale a dire in forme di commercializzazione*

quali capsule, pastiglie, compresse, pillole, polveri in bustina, liquidi contenuti in fiale, flaconi a contagocce e altre forme simili, liquidi e polveri destinati ad essere assunti in piccoli quantitativi unitari”.

Gli integratori o complementi alimentari a base di ingredienti costituiti da piante o derivati sono prodotti che contengono sostanze naturali, sprovviste di valenza nutrizionale, ma comunque in grado di esercitare effetti fisiologici diretti a contribuire allo stato di benessere dell'organismo, favorendone le funzioni.

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

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

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

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

Bibliografia

- Ramelet AA, Kern P, Perrin M. Varicose veins and telangiectasias. Paris: Elsevier, 2004.
- Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaides A, Jaeger K, Carpentier P, et al. Venous-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. Clin Hemorheol Microcirc 2005;33:309-19.
- Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B, Perrin M, Nelzen O, Neglen P, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs - guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2014;33:87-208.
- Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. Circulation 2005;111:2398-409.
- Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. N Engl J Med 2006;355:488-98.
- Atta HM. Varicose veins: role of mechanotransduction of venous hypertension. Int J Vasc Med 2012;2012:538627.
- Ibegbuna V, Nicolaides AN, Sowade O, Leon M, Geroulakos G. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. Angiology 1997;48:45-9.
- Gargouil YM, Perdrix L, Chapelain B, Gaborieau R. Effects of Daflon 500 mg on bovine vessels contractility. Int Angiol 1989;8(4 Suppl):19S-22S.
- Araujo D, Viana F, Osswald W. Diosmin therapy alters the in vitro metabolism of noradrenaline by the varicose human saphenous vein. Pharmacol Res 1991;24:253-6.
- Araujo D, Gulati O, Osswald W. Effects of two venotropic drugs on inactivation and O-methylation of catecholamines in an isolated canine vein. Arch Int Pharmacodyn Ther 1985;277:192-202.
- Juteau N, Bakri F, Pomies JP, Foulon C, Rigaudy P, Pillion G, et al. The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flavonoid fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction. Int Angiol 1995;14(3 Suppl 1):8-13.
- Rubanyi G, Marcelon G, Vanhoutte PM. Effect of temperature on the responsiveness of cutaneous veins to the extract of *Ruscus aculeatus*. Gen Pharmacol 1984;15:431-4.
- Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Possible mechanisms for the venular constriction elicited by *Ruscus* extract on hamster cheek pouch. J Cardiovasc Pharmacol 1994;24:165-70.
- Manthey JA, Grohmann K, Guthrie N. Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation. Curr Med Chem 2001;8:135-53.
- Benavente-Garcia O, Castillo J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity. J Agric Food Chem 2008;56:6185-205.
- Garcia-Lafuente A, Guillamon E, Villares A, Rostagno MA, Martinez JA. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. Inflamm Res 2009;58:537-52.
- Wu CH, Wu CF, Huang HW, Jao YC, Yen GC. Naturally occurring flavonoids attenuate high glucose-induced expression of proinflammatory cytokines in human monocytic THP-1 cells. Mol Nutr Food Res 2009;53:984-95.
- Akhlaghi M, Bandy B. Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol 2009;46:309-17.
- Shukla VK, Sethi AK, Garg SK, Ganguly NK, Kulkarni SK. Effect of venoruton on hypoxic stress-induced neurotoxicity in mice and oxygen-free radical generation by human neutrophils. Arch Int Pharmacodyn Ther 1989;299:127-33.
- Cypriani B, Limasset B, Carrie ML, Le Doucen C, Roussie M, de Paulet AC, et al. Antioxidant activity of micronized diosmin on oxygen species from stimulated human neutrophils. Biochem Pharmacol 1993;45:1531-5.
- Jean T, Bodinier MC. Mediators involved in inflammation: effects of Daflon 500 mg on their release. Angiology 1994;45(6 Pt 2):554-9.
- Blasig IE, Loewe H, Ebert B. Effect of troxerutin and methionine on spin trapping of free oxy-radicals. Biomed Biochim Acta 1988;47:S252-5.
- Sen CK, Bagchi D. Regulation of inducible adhesion molecule expression in human endothelial cells by grape seed proanthocyanidin extract. Mol Cell Biochem 2001;216:1-7.
- Shoab SS, Porter J, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Endothelial activation response to oral micronized flavonoid therapy in patients with chronic venous disease—a prospective study. Eur J Vasc Endovasc Surg 1999;17:313-8.
- Tinsley JH, Wu MH, Ma W, Taulman AC, Yuan SY. Activated neutrophils induce hyperpermeability and phosphorylation of adherens junction proteins in coronary venular endothelial cells. J Biol Chem 1999;274:24930-4.
- He P, Wang J, Zeng M. Leukocyte adhesion and microvessel permeability. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;278:H1686-94.
- DiStasi MR, Ley K. Opening the flood-gates: how neutrophil-endothelial interactions regulate permeability. Trends Immunol 2009;30:547-56.

28. Curry FR, Noll T. Spotlight on microvascular permeability. *Cardiovasc Res* 2010;87:195-7.
29. He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? *Cardiovasc Res* 2010;87:281-290.
30. Bates DO, Curry FE. Vascular endothelial growth factor increases hydraulic conductivity of isolated perfused microvessels. *Am J Physiol* 1996;271(6 Pt 2):H2520-8.
31. Bates DO. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovasc Res* 2010;87(2):262-71.
32. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Increased plasma vascular endothelial growth factor among patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg* 1998;28:535-40.
33. Howlader MH, Coleridge Smith PD. Relationship of plasma vascular endothelial growth factor to CEAP clinical stage and symptoms in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:89-93.
34. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction—a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:334-8.
35. Bull RH, Gane JN, Evans JE, Joseph AE, Mortimer PS. Abnormal lymph drainage in patients with chronic venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:585-90.
36. Mortimer PS. Evaluation of lymphatic function: abnormal lymph drainage in venous disease. *Int Angiol* 1995;14(3 Suppl 1):S32-5.
37. Mortimer PS. Implications of the lymphatic system in CVI-associated edema. *Angiology* 2000;51:3-7.
38. Casley-Smith JR. Modern treatment of lymphoedema. II. The benzopyrones. *Australas J Dermatol* 1992;33:69-74.
39. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-AFalpha+AF0—pyrone. *N Engl J Med* 1993;329:1158-63.
40. Labrid C. A lymphatic function of Daflon 500 mg. *Int Angiol* 1995;14(3 Suppl 1):36-8.
41. Piller NB. The lymphogogue action of calcium dobesilate on the flow of lymph from the thoracic duct of anesthetized and mobile guinea pigs. *Lymphology* 1988;21:124-7.
42. Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, Kempf C. Evaluation of haemorheological and microcirculatory disturbances in chronic venous insufficiency: activity of Daflon 500 mg. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997;17(Suppl 1):27-33.
43. Boisseau MR, Taccoen A, Garreau C, Vergnes C, Roudaut MF, Garreau-Gomez B. Fibrinolysis and hemorheology in chronic venous insufficiency: a double-blind study of troxerutin efficiency. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1995;36:369-74.
44. Benarroch IS, Brodsky M, Rubinstein A, Viggiano C, Salama EA. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 1985;17:131-8.
45. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2005:CD003229.
46. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006:CD003230.
47. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:198-208.
48. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Carpenter P, *et al.* Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008;27:1-59.
49. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD001733.
50. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol* 2012;31:310-5.
51. Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phlebology* 2011;26:162-8.
52. Labs KH, Degisher S, Gamba G, Jager KA, on the behalf of the CVI study group. Effectiveness and safety of calcium dobesilate in treating chronic venous insufficiency: randomized double blind placebo controlled trial. *Phlebology* 2004;19:123-30.
53. Flota-Cervera F, Flota-Ruiz C, Trevino C, Berber A. Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease. *Angiology* 2008;59:352-6.
54. Martinez-Zapata MJ, Moreno RM, Gich I, Urrutia G, Bonfill X. A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:358-65.
55. Rabe E, Stucker M, Esperester A, Schafer E, Otillinger B. Efficacy and tolerability of a red-wine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency—results of a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:540-7.
56. Kalus U, Koscielny J, Grigorov A, Schaefer E, Peil H, Kiesewetter H. Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red wine leaves AS 195: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Drugs R D* 2004;5:63-71.
57. Spinelli GM. Valutazione dell'efficacia clinica di una miscela standardizzata e ad alta biodisponibilità di flavonoidi e triterpeni, in forma di complesso fitosomale, nell'insufficienza veno-linfatica cronica. Dottorato di Ricerca in Biotecnologie Cliniche e Sperimentali nelle Malattie delle vene e dei linfatici - XXIII Ciclo - Centro Interuniversitario di Ricerca e Formazione in Flebologia - Università degli Studi di Perugia.
58. Di Pierro F, Spinelli GM, Monsù G, Alvisi G, Bacci G, Baiocchi C, *et al.* Clinical effectiveness of a highly standardized and bioavailable mixture of flavonoids and triterpenes in the management of acute hemorrhoidal crisis. *Acta Biomed* 2011; 82:35-40.
59. Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:73-8.
60. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, *et al.*; European Society for Vascular Surgery. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:678-737.
61. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology* 2002;53:245-56.
62. Barbe R, Amiel M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg. *Phlebology* 1992;7:41-4.
63. Blume J, Langenbahn H, de Champvallins M. Quantification of oedema using the volometer technique: therapeutic application of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Phlebology* 1992;7:37-40.
64. Galley P, Thiollot M. A double-blind, placebo-controlled trial of a new venoactive flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. *Int Angiol* 1993;12:69-72.
65. Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new venoactive micronized flavonoid fraction (S5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb. A double-blinded, placebo-controlled trial. *Phlebology* 1994;9:67-70.
66. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, Ouvry P, Zuccarelli F, Debure C, *et al.* Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology* 1997;48:77-85.
67. Gliński W, Chodynicka B, Roszkiewicz J, Bogdanowski T, Leciewicz-Torun B, Kaszuba A, *et al.* The beneficial augmentative effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled randomised study. *Phlebology* 1999;14:151-7.
68. Roztocil K, Stvrtinova V, Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2003;22:24-31.
69. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012;31:105-15.

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

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

RCTs: studi clinici controllati randomizzati.

12.2.4. Ulcera venosa degli arti inferiori

Premessa metodologica

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

Definizione

Viene considerata buona pratica l'uso di una definizione standard di ulcere venose come lesione cutanea aperta della gamba o del piede che si verifica in un zona interessata da ipertensione venosa¹. L'ulcera da stasi venosa è una lesione cutanea cronica che non tende alla guarigione spontanea, che non riepitelizza prima di 6 settimane e che recidiva con elevata frequenza. Alcune definizioni escludono le ulcere del piede, altre comprendono tutte quelle a carico dell'arto inferiore. Le ulcere venose dell'arto inferiore rappresentano il 75% di tutte le lesioni trofiche a carico di questo distretto². Molti pazienti con-

vivono per mesi o addirittura per anni con l'ulcera trattata con medicazioni locali, senza che venga minimamente corretta la patologia venosa che ne sta alla base.

Classificazione

La classificazione della malattia venosa cronica (MVC) (Tabella II), basata sulle manifestazioni cliniche (C), sui fattori eziologici (E), la distribuzione anatomica (A), le condizioni fisio-patologiche (P) è internazionalmente riconosciuta e indicata nell'acronimo CEAP^{2,4}. Le ulcere venose vengono distinte in fase attiva (CEAP C₆) e cicatrizzate (CEAP C₅).

Epidemiologia

Dati epidemiologici riferiscono che le ulcere venose in fase attiva si ritrovano in circa lo 0,3% della popolazione adulta occidentale e la prevalenza globale di ulcere

re attive e guarite si attesta sull'1% con sconfinamento oltre il 3% negli ultrasettantenni ². La guarigione può essere ritardata od ostacolata dall'appartenenza dei pazienti a classi sociali medio-basse. La prognosi è poco favorevole tendendo a guarire in tempi lunghi e a recidivare con grande facilità. Il 50-75% ripara in 4-6 mesi mentre il 20% resta aperto a 24 mesi e l'8% a 5 anni. Se in età lavorativa, il 12,5% dei pazienti ha richiesto un prepensionamento ².

Patogenesi

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

Diagnosi

In tutti quei pazienti con sospetta ulcera venosa agli arti inferiori si consiglia che venga accertata la presenza della MVC ¹. La terapia delle ulcere venose si basa su un corretto approccio clinico-diagnostico oggi favorito dalla migliorata attendibilità ed accuratezza delle tecniche ultrasonografiche non-invasive in grado di fornire all'operatore quei dati morfo funzionali ed emodinamici che, a loro volta, permettono di porre indicazioni terapeutiche sempre più appropriate ². Di fronte a un paziente con ulcera venosa è indispensabile venire a conoscenza delle sedi di reflusso e quindi del coinvolgimento patologico dei tre sistemi venosi. Su questa base poggia una corretta impostazione terapeutica. Infatti in caso di reflusso superficiale isolato, l'abolizione di tale reflusso mediante me-

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

Classificazione clinica

Classe 0 (C₀): assenza di segni clinici visibili o palpabili di malattia venosa

Classe 1 (C₁): presenza di teleangiectasie o vene reticolari

Classe 2 (C₂): presenza di vene varicose

Classe 3 (C₃): presenza di edema

Classe 4 (C₄): turbe trofiche di origine venosa: pigmentazione, eczema, ipodermite, atrofia bianca

Classe 5 (C₅): come classe 4 con ulcere cicatrizzate

Classe 6 (C₆): come classe 4 con ulcere in fase attiva

Classificazione eziologica

E_c: congenita (dalla nascita)

E_p: primitiva (da causa non identificabile)

E_s: secondaria (post-trombotica, post-traumatica, altre)

Classificazione anatomica

A_s: interessamento del sistema superficiale

A_d: interessamento del sistema profondo

A_p: coinvolgimento delle vene perforanti

Sistema superficiale: A_s

1 – teleangiectasie, vene reticolari safena interna

2 – al di sopra del ginocchio

3 – al di sotto del ginocchio

4 – safena esterna

5 – distretti non safenici

Sistema profondo: A_d

6 – vena cava inferiore

7 – vena iliaca comune

8 – vena iliaca interna

9 – vena iliaca esterna

10 – vene pelviche: genitali, legamento largo, altre vena femorale

11 – vena pelvica comune

12 – vena pelvica profonda

13 – vena pelvica superficiale

14 – vena poplitea

15 – vene di gamba o crurali: vene tibiali posteriori, vene tibiali anteriori, vene peroniere

16 – vene muscolari: vene gemellari, vene soleali, altre

Vene perforanti: A_p

17 – a livello di coscia

18 – a livello di gamba

Classificazione fisiopatologica

P_r: reflusso

P_o: ostruzione

P_{r+o}: ostruzione + reflusso

todica chirurgica permetterà la guarigione dell'ulcera in un'alta percentuale di casi. In caso di reflusso nel circolo profondo e nelle perforanti la strategia terapeutica sarà in relazione al tipo di danno valvolare delle vene profonde, al numero e al calibro delle perforanti incontinenti, alla risposta alla terapia compressiva. In casi più complessi, con patologia dei tre sistemi o con contemporanea presenza di ostruzioni venose, il trattamento sarà necessariamente personalizzato ³.

Raccomandazione 12.2.5

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

Best practice

Raccomandazione 12.2.6

Si raccomanda, in tutti i pazienti portatori di lesioni conformi alla definizione di ulcera venosa dell'arto, una valutazione clinica volta alla ricerca di una malattia venosa cronica.

Best practice

Raccomandazione 12.2.7

In tutti i pazienti con ulcera venosa è indicata l'identificazione di fattori condizionanti la guarigione dell'ulcera, nonché di altre eventuali cause di ulcera.

Best practice

Raccomandazione 12.2.8

In tutti i pazienti con ulcera venosa è indicato l'esame dei polsi arteriosi e la misurazione dell'indice caviglia-braccio.

Grado 1B

Raccomandazione 12.2.9

Nel paziente con ulcera venosa non è indicata una valutazione del microcircolo di routine, ma una valutazione selettiva, complementare nel corso di terapie avanzate.

Grado 2C

Raccomandazione 12.2.10

In tutti i pazienti con sospetto di ulcera venosa si raccomanda una completa valutazione eco-Doppler degli arti inferiori.

Grado 1B

Raccomandazione 12.2.11

Nella valutazione del paziente con ulcera venosa la pletismografia è indicata solo come esame complementare all'eco-color-Doppler.

Grado 2B

Raccomandazione 12.2.12

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

Grado 2C

Punti chiave

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

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

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

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

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

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

Manifestazione clinica

L'ulcera venosa della gamba si presenta di solito come una perdita di sostanza cutanea di forma irregolare, con il fondo ricoperto da un essudato giallastro, con margini ben definiti, circondata da cute eritematosa o iperpigmentata e liposclerotica. Le ulcere variano in dimensione e sede, ma nei pazienti portatori di varici si osservano abitualmente nella regione mediale del terzo inferiore di gamba. Un'ulcera venosa nella parte laterale di gamba può essere associata ad insufficienza della piccola safena. I pazienti con ulcera venosa possono lamentare intenso dolore, anche in assenza di infezione. Il dolore è aggravato dalla stazione eretta e diminuisce fino a scomparire con l'elevazione dell'arto inferiore ².

Raccomandazione 12.2.13

Nel paziente con ulcera venosa non è indicato l'esame culturale di routine dell'ulcera venosa, che è indicato invece in presenza di infezione clinicamente evidente.

(Grado 2C)

Raccomandazione 12.2.14

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

Grado 1C

Raccomandazione 12.2.15

È indicata l'esecuzione di test per trombofilia nel paziente con storia di ripetute trombosi venose e ulcere venose recidivanti.

Grado 2C

Terapia

La terapia delle ulcere venose è un problema vastissimo, ma non risolto, essendo queste lesioni lente nella riparazione e facilmente recidivanti⁴. L'elevazione dell'arto inferiore in posizione di scarico e l'elastocompressione per il controllo dell'edema, oltre alla medicazione locale in caso di complicanza ulcerativa, sono infatti i fondamenti della terapia conservativa ma non correggono il disturbo emodinamico responsabile della flebopatia⁴. Il trattamento base dell'ulcera venosa, come detto, è rappresentato dalla terapia compressiva, che ha la proprietà di ridurre il reflusso venoso e l'ipertensione venosa deambulatoria⁵. La correzione chirurgica del reflusso venoso superficiale è in grado di abolire un concomitante reflusso profondo segmentario e ottenere la guarigione di un'ulcera in un'alta percentuale di casi⁶. La chirurgia ha inoltre dimostrato di avere un ruolo prevalente nella prevenzione delle recidive⁷. Ma l'esistenza di ulcere refrattarie, almeno il 30% non risulta guarita dopo un anno di trattamento⁸, la mancanza di *compliance* alla compressione da parte di alcuni pazienti e la presenza di quadri emodinamici complessi non suscettibili di terapia chirurgica, ha indotto gradualmente all'uso suppletivo di farmaci di vario tipo (già dimostratisi attivi su segni e sintomi dell'insufficienza

venosa cronica), da cui ci si aspetta un miglioramento dei sintomi connessi all'ulcera e la riduzione dei tempi di guarigione^{9,10}. Oggi appare peraltro indispensabile stabilire l'aderenza del loro uso ai riconosciuti principi della Medicina Basata sulle Evidenze (EBM), cioè al "cosciente, esplicito, giudizioso uso delle migliori evidenze cliniche nel prendere decisioni riguardanti la salute del paziente". Sarebbe erroneo, però, ritenere che le decisioni cliniche debbano dipendere esclusivamente dai risultati degli studi scientifici. Gli stessi ideatori del metodo precisano, infatti, che: "le evidenze cliniche, cioè i risultati di trial controllati e randomizzati non possono sostituire la valutazione dell'efficacia nella pratica, cioè l'esperienza diretta"¹¹ e ciò appare soprattutto vero in malattie come l'ulcera, in cui la pratica quotidiana appare preziosa fonte di conoscenza. Su questa base, la definizione dell'EBM è stata così modificata: da medicina basata sulle evidenze a medicina basata sulle prove di efficacia (scientifiche e personali). È stata, infatti, soprattutto l'esperienza diretta, oltre che i risultati di incontestabili recenti studi, a modificare l'opinione sulla validità delle terapie sistemiche cosiddette vasoattive, la cui scarsa efficacia, fino a qualche anno fa, era sostenuta da lavori clinici e Linee Guida³.

Punti chiave

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

Trattamento di base

Il trattamento di base dovrebbe conformarsi alla regola generale di considerare il paziente nella sua interezza e non focalizzarsi esclusivamente sulla cura dell'ulcera. In questo contesto di grande importanza sono il *modus vivendi* del paziente, la sua capacità deambulatoria, il suo lavoro, l'eventualità presenza di obesità, diabete o altre malattie concomitanti⁴.

I pazienti con un'ulcera venosa dovrebbero essere istruiti a mantenere un peso corporeo il più possibile vicino a quello ideale. Una passeggiata regolare in pianura, 2-3 volte al giorno, per almeno 30 minuti, dovrebbe es-

sere largamente incoraggiata. I lunghi periodi di stazione eretta devono essere evitati. È utile che i pazienti periodicamente sopraelevino la gamba al di sopra del piano del cuore e dormano con i piedi del letto sollevati. Nei pazienti con edema da insufficienza venosa cronica può essere preso in considerazione il drenaggio linfatico manuale. La terapia fisica può migliorare la mobilità articolare della caviglia ².

Raccomandazione 12.2.16

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

Grado 2C

Raccomandazione 12.2.17

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

Grado 1B

Raccomandazione 12.2.18

Poiché la sindrome post-trombotica è spesso evento precursore delle ulcere venose, si raccomanda il trattamento più efficace ed evidence-based in acuto della TVP.

Grado 1B

Raccomandazione 12.2.19

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

Grado 2B

Raccomandazione 12.2.20

Qualora possibile è indicato l'uso di fibrinolisi mediante catetere nel paziente a basso rischio di sanguinamento portatore di trombosi iliocavale insorta da meno di due settimane.

Grado 2B

Raccomandazione 12.2.21

Nel paziente in classe CEAP C₁-C₄ è indicato il corretto stile di vita, il controllo del peso corporeo, il regolare esercizio fisico, la posizione di "scarico" degli arti a riposo, l'attenta cura della cute e l'utilizzo di calzature adatte.

(Best practice)

Raccomandazione 12.2.22

Nei pazienti asintomatici in classe CEAP C₁-C₂ — sia per malattia primitiva che secondaria — non sono indicate manovre interventive per la prevenzione delle ulcere venose.

Grado 2C

Terapia compressiva

Il trattamento dell'ulcera venosa risente efficacemente della terapia compressiva, di solito successiva a detersione chirurgica e/o farmacologia locale, mediante calze elastiche terapeutiche e sistemi di calze elastiche, bendaggio rigido medicato e non, bendaggio multistrato, compressione pneumatica intermittente. Partsch in una revisione della letteratura, che ha preso in considerazione tutti i trials disponibili sul trattamento dell'ulcera venosa, ha consentito di concludere che la compressione migliora la prognosi di questa affezione, privilegiando l'uso di alti livelli pressori. Come già evidenziato sia da Partsch nel 2008 e successivamente da Mariani nel 2009, non vi sarebbe chiara superiorità di un sistema di bendaggio rispetto ad altri anche se in una revisione sistematica della letteratura O'Meara nel 2008 si evidenzia come la compressione di almeno 40 mmHg alla caviglia aumenta la quota di guarigione delle ulcere venose rispetto al non utilizzo di metodi compressivi, i bendaggi multicomponenti sono più efficaci rispetto ai bendaggi singoli, soprattutto se nel sistema multicomponente è inclusa una benda elastica insieme alla benda anelastica. Per quanto concerne i sistemi multicomponenti quelli a 4 strati sembrano essere più efficaci dei 2 o 3 strati o dei bendaggi singoli a corto allungamento. Inoltre, in un RCT del 2011 Mosti ha comparato l'efficacia di un sistema di bendaggio che prevede l'utilizzo di due strati di benda all'ossido di Zn, separati da uno strato di cotone, con una benda

adesiva applicata al di sopra e di un bendaggio bi-componente preconfezionato dimostrando che i due sistemi hanno mostrato pari efficacia. Anche i sistemi compressivi costituiti da calze elastiche singole o sovrapposte con compressione >40 mmHg sono efficaci nella guarigione delle ulcere venose. Una recente metanalisi del 2009 Amsler compara i 10 RCTs più importanti sulla terapia delle ulcere venose con calze elastiche terapeutiche o bendaggio mostra che:

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

Alcuni Autori hanno sottolineato che in molti studi riportati in letteratura la pressione esercitata dai diversi sistemi compressivi non sia stata sempre misurata, per cui la modalità di applicazione dei bendaggi anelastici resta ignota, ma è vero anche che, nei pochi studi in cui la pressione di compressione è stata misurata, i risultati migliori si sono ottenuti con i sistemi che esercitavano la pressione più alta. La conclusione sarebbe che la compressione attuata mediante bendaggi anelastici, se ben applicati, esercitano una pressione sicuramente superiore a quella delle calze o dei kit elastici, e pertanto risulterebbero essere la più efficace².

Raccomandazione 12.2.23

Nel paziente con ulcera venosa è raccomandata la terapia compressiva.

Grado 1A

Raccomandazione 12.2.24

Nel paziente con ulcera venosa è indicata la terapia compressiva per diminuire il tasso di recidiva di ulcera.

Grado 2B

Raccomandazione 12.2.25

Nel trattamento dell'ulcera venosa è indicato l'uso di bende compressive multistrato versus bende a strato singolo.

Grado 2B

Raccomandazione 12.2.26

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

Grado 2C

Punti chiave

- È raccomandato l'uso della terapia compressiva nel trattamento dell'ulcera venosa utilizzando un bendaggio inestensibile o ad allungamento corto, preferibilmente multicomponente.
- La calza elastica terapeutica che eserciti una pressione di 30-40 mmHg alla caviglia sono efficaci nella terapia della ulcera venosa.
- La compressione è raccomandata nella prevenzione della recidiva di ulcera venosa cicatrizzata (calze elastiche di almeno 30-40 mmHg alla caviglia).

Trattamento locale (wound care)

Nel programmare la cura locale di un paziente con un'ulcera venosa è importante l'osservazione clinica, perché si deve tener conto della presenza di tessuto non vitale, dell'entità dell'essudato, di un'eventuale infezione, dello stato della cute che circonda l'ulcera. Il trattamento topico dell'ulcera venosa deve assicurare la detersione della lesione, la conservazione del microambiente, la protezione dagli agenti infettanti e la stimolazione dei meccanismi riparativi cellulari. È stato introdotto il concetto di "preparazione del letto" di una lesione o *wound bed preparation*, ovvero la "gestione globale e coordinata della lesione, volta ad accelerare i processi endogeni di guarigione ma anche a promuovere l'efficacia di altre misure terapeutiche". Esso comprende lo "sbrigliamento" o "*debridement*" (autolitico, enzimatico, meccanico)².

Raccomandazione 12.2.27

È indicata la pulizia dell'ulcera venosa, all'inizio della terapia ed ad ogni cambio della medicazione, mediante una soluzione neutra, non tossica od irritante; la pulizia va eseguita con il minor trauma chimico o meccanico possibile. È indicato inoltre l'uso

di medicazione locale in grado di assorbire l'eccesso di essudato e proteggere la cute perilesionale mantenendo un ambiente umido.

Grado 2C

Raccomandazione 12.2.28

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

Grado 2B

Raccomandazione 12.2.29

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

Grado 1B

Raccomandazione 12.2.30

In alternativa al debridement chirurgico abituale è indicato il debridement idrochirurgico.

Grado 2B

Raccomandazione 12.2.31

Non è indicato l'uso routinario di medicazioni locali contenenti fattori antimicrobici nel trattamento dell'ulcera non infetta.

Grado 2A

Raccomandazione 12.2.32

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

Grado 2C

La medicazione

La medicazione ideale dovrebbe possedere le seguenti caratteristiche:

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

Punti chiave

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

Terapia farmacologica

Già nel 2008 Raskob sosteneva che la terapia farmacologica doveva essere impiegata, sempre associata alla compressione quando la soluzione chirurgica non fosse utilizzabile o quando questa non avesse fornito il risultato atteso. Questa riconosce come principali bersagli il tono venoso, l'emoconcentrazione, l'aumentata permeabilità capillare, l'edema, la ridotta attività fibrinolitica, l'incremento del fibrinogeno plasmatico, l'eccessiva attivazione leucocitaria, il controllo del dolore e delle infezioni, le malattie concomitanti. Viene consigliata, come sostenuto da Raffetto nel 2008 e successivamente da Serra nel 2013, anche il controllo farmacologico dell'eccessiva attività delle metalloproteasi nel letto della lesione. Attualmente vengono comunemente impiegati agenti profibrinolitici, bioflavonoidi, prostanoidi e pentossifilina. Tuttavia sia in una revisione sistematica della letteratura, che riporta prove di efficacia per la pentossifilina, sia in alcune meta-analisi che includono trials non randomizzati, viene messo in evidenza da alcuni autori, come questa non sia esente da eventi avversi e controindicazioni, per possibile eterogeneità.² Altri Autori come Raskob nel 2008, Coleridge-Smith nel 2009 e Gloviczki nel 2011, in una meta-analisi dimostrano l'efficacia della FFPM nel ridurre i tempi di guarigione delle ulcere, mentre in una più recente review, Apollonio nel 2012, in diverse Linee guida internazionali, ne raccomanda

l'uso. Per quanto concerne l'impiego dei flebotonici una Cochrane review, che ha esaminato 44 trials sull'impiego dei flebotonici nell'insufficienza venosa cronica, ha concluso l'esistenza di una moderata efficacia di questi farmaci sul sintomo edema, ma non nella terapia delle ulcere.² Nelson nel 2001 in un RCT evidenzia l'efficacia del mesoglicano nel trattamento delle lesioni cutanee. Raskob nel 2008, Nelson e Apollonio nel 2011, in tre RCT ed in altri studi, indicano che il sulodexide accelera la riepitelizzazione delle ulcere, mentre Coleridge-Smith nel 2009 sostengono come l'iloprost si sia mostrato efficace in un solo studio ben condotto, ma con numerosità del campione esigua².

Raccomandazione 12.2.33

Nell'ulcera venosa di vecchia data oppure di grande dimensione si raccomanda, in associazione alla terapia compressiva, una terapia con pentossifillina oppure frazioni purificate di flavonoidi.

Grado 1B

Raccomandazione 12.2.34

Non è indicato l'uso di farmaci antinfiammatori nel trattamento dell'ulcera venosa

Grado 2C

Punti chiave

- La terapia farmacologica deve essere impiegata, sempre associata alla compressione.
- La terapia farmacologica, associata all'elastocompressione, facilita e accelera la guarigione dell'ulcera.
- La terapia farmacologica con pentossifillina facilita la guarigione delle ulcere venose.
- La terapia farmacologica con FFPM, sulodexide o mesoglicano, associate all'elastocompressione, accelera e facilita la guarigione delle ulcere venose degli arti inferiori.

Antibiotici ed antimicrobici

I nuovi orientamenti nella gestione delle ferite infette sono basati sul chiarimento delle tappe evolutive della contaminazione batterica e sulla precisa definizione dei criteri clinici identificativi dell'infezione¹². È ben noto come tra l'ospite umano sano e i microrganismi cutanei sussista un rapporto di equilibrio. La flora batterica normale può anzi esercitare una valida protezione con-

tro microrganismi più aggressivi e contribuire, in caso di lesioni, all'evoluzione dei processi riparativi¹³. Da ciò deriva che ogni ferita può acquisire batteri senza necessariamente infettarsi e che tale evenienza, rapportata alla durata della lesione, rende pressoché inevitabile la presenza di microrganismi nelle ulcere venose¹⁴. La ricerca degli ultimi anni ha peraltro accertato che, in assenza di idonee condizioni ambientali e in presenza di valide difese da parte dell'ospite, le specie microbiche non hanno possibilità di riprodursi e non ostacolano quindi la normale evoluzione dell'ulcera¹⁵. L'interazione batteri-ospite è al centro del problema e da essa derivano nuovi orientamenti diagnostici e terapeutici. Si deve innanzitutto distinguere la virulenza, possibilità generica del microrganismo di provocare danni nell'ospite, dalla patogenicità, capacità reale di danno per presenza di fattori favorevoli la riproduzione e per superamento dei meccanismi difensivi dell'ospite¹⁶.

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

- aumento dell'essudato, cambiamento di colore (la tinta verdastra indica la presenza di *Pseudomonas aeruginosa*);
- cattivo odore;
- allargamento dei margini, formazione di zone sottominate, produzione di tessuto di granulazione anormale (facilità al sanguinamento, colore brunastro);
- fondo opaco, possibile presenza di aree necrotiche.

I metodi qualitativi con tampone risultano, per la loro maneggevolezza, i più usati. Nella loro valutazione peraltro occorre tener presente la possibile variazione delle risposte, anche a distanza di brevi lassi di tempo, rapportabile ai mutamenti delle popolazioni batteriche presenti. Metodi più complessi prevedono il rilievo del PH, che diviene alcalino nell'infezione conclamata, e l'esame colturale tramite biopsia, che permette di valutare la presenza di batteri in profondità e di monitorarne l'entità della proliferazione¹⁷.

È ben noto che la flora batterica delle ulcere venose è polimicrobica e dimostra una complessa eziologia, così come è ormai acquisito che le ulcere senza segni clinici di infezione sono altamente colonizzate. L'effettuazione dell'esame colturale sarebbe quindi indicata solo in presenza di tali segni, considerando che solo il 20% delle ulcere venose colonizzate da stafilococco aureo, enterobatteri e *Pseudomonas* sviluppano infezione, comparate al 60% di quelle arteriose e diabetiche¹⁸.

Raccomandazione 12.2.35

In caso di ulcera venosa si raccomanda l'uso per via sistemica di antibiotici mirati contro microrganismi gram-positivi nel trattamento della cellulite perilesionale (infiammazione ed infezione della cute e del sottocute intorno all'ulcera).

*Grado 1B***Raccomandazione 12.2.36**

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

*Grado 2C***Raccomandazione 12.2.37**

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

*Grado 1C***Raccomandazione 12.2.38**

Non si raccomanda l'uso di antibiotici locali nel trattamento delle ulcere venose infette.

*Grado 2C***Punti chiave**

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

Terapia chirurgica

La terapia conservativa, che pure ha un ruolo importante, specie in prima istanza, nella guarigione delle ulcere, si è però rivelata poco efficace nella prevenzione delle

recidive a distanza se non supportata dalla correzione chirurgica della turba emodinamica che ne è la causa ².

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

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

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

È stato dimostrato in molti trials osservazionali che la correzione di un reflusso venoso superficiale può favorire una rapida e duratura guarigione delle ulcere venose; si è anche notato che la chirurgia del circolo superficiale, rispetto alla semplice terapia compressiva, non riduce tanto i tempi di guarigione, quanto l'incidenza delle recidive ². Anche l'abolizione del reflusso superficiale mediante termoablazione laser o radiofrequenza, o ablazione chimica mediante scleroterapia con schiuma facilita la guarigione dell'ulcera ².

Raccomandazione 12.2.39

Nell'ulcera venosa (C₆) ed in presenza di vene superficiali incontinenti con reflusso assiale diretto verso il letto dell'ulcera, è indicata, in aggiunta alla terapia compressiva abituale, l'ablazione di dette vene per ottenere la guarigione dell'ulcera.

*Grado 2C***Raccomandazione 12.2.40**

Nell'ulcera venosa (C₆) attiva o guarita e in presenza di vene superficiali incontinenti con reflusso assiale diretto verso il letto dell'ulcera, si suggerisce, in aggiunta alla terapia compressiva abituale, la ablazione di dette vene per prevenirne la recidiva.

*Grado 1B***Raccomandazione 12.2.41**

Nell'ulcera venosa (C₆) attiva oppure guarita (C₅) ed in presenza di rami perforanti patologici (flusso centrifugo più lungo di 500 millisecondi, diametro del vaso superiore ai 3,5 mm) situati al di sotto oppure in corrispondenza dell'ulcera, si suggerisce, in aggiunta alla terapia compressiva abituale, l'ablazione

dei perforanti patologici per favorire la guarigione dell'ulcera oppure prevenirne la recidiva.

Grado 2C

Raccomandazione 12.2.42

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

Grado 1C

Punti chiave

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

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

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

Terapia chirurgica rigenerativa e ricostruttiva

La chirurgia rigenerativa-ricostruttiva si pone come prospettiva terapeutica proprio per quelle lesioni cutanee croniche che non guariscono con le terapie convenzionali (mediche o chirurgiche) sia perché sono insorte da tempo, sia perché interessano strutture profonde, sia perché hanno raggiunto notevoli dimensioni³.

Gli innesti autologhi liberi hanno i vantaggi di offrire bassi costi, un tempo limitato di esecuzione e la possibilità di essere eseguiti anche ambulatorialmente. Quelli a tutto spessore inoltre offrono una migliore copertura estetica, meccanica e funzionale. Tra gli svantaggi vengono annoverati la limitata estensione delle aree donatrici disponibili, un attecchimento più lento e difficoltoso e la possibile scarsa *compliance* del paziente all'esecuzione di un prelievo di cute in altra sede³.

L'azione della cute omologa si esplica fornendo supporto alle cellule del fondo delle ulcere, stimolando così

la crescita cellulare. L'adesione della cute omologa al fondo dell'ulcera è un segnale positivo di funzione attiva della stessa. L'innesto della cute glicerolizzata è più indicato in quanto tende a consumarsi più lentamente e pertanto non macera l'innesto³.

I tessuti cutanei bioingegnerizzati hanno mostrato una buona capacità di promozione del processo di riparazione tessutale delle ulcere venose croniche I tessuti cutanei bioingegnerizzati hanno mostrato una buona capacità di promozione del processo di riparazione tessutale delle ulcere venose croniche³.

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

La cute artificiale a doppio strato, in associazione a compressione, aumenta significativamente la percentuale di guarigione delle ulcere venose rispetto alla semplice medicazione con compressione³.

Raccomandazione 12.2.43

Non è indicato l'uso della cute a doppio strato quale terapia di prima scelta nel trattamento dell'ulcera venosa.

Grado 2B

Raccomandazione 12.2.44

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

Grado 2B

Raccomandazione 12.2.45

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

Grado 2A

Raccomandazione 12.2.46

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

Grado 2B

Punti chiave

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

Altre metodiche

Pressione topica negativa (TNP)

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

Ultrasuoni e campi elettromagnetici

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

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

Compressione pneumatica intermittente

La compressione pneumatica intermittente aumenta il tasso di guarigione delle ulcere venose rispetto alla non compressione. Non è chiaro, però, se essa dà vantaggi aggiuntivi se confrontata con la terapia compressiva mediante bendaggi o quando aggiunta ad essa. Si tratta di un mezzo non sempre disponibile e può, dati i tempi e le modalità di applicazione, influenzare negativamente la qualità della vita del paziente. In alternativa il problema può essere meglio risolto dal drenaggio linfatico manuale benché attualmente manchino evidenze e studi a riguardo ².

Raccomandazione 12.2.47

Non è indicato, nel trattamento dell'ulcera venosa, l'uso di terapie a pressione negativa quale terapia di prima scelta.

Grado 2C

Raccomandazione 12.2.48

Non è indicato, nel trattamento dell'ulcera venosa, l'uso di stimolazione elettrica.

Grado 2C

Raccomandazione 12.2.49

Non è indicato, nel trattamento dell'ulcera venosa, l'uso di terapie a ultrasuoni quale terapia abituale.

Grado 2B

Raccomandazione 12.2.50

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

Grado 2C

Raccomandazione 12.2.51

Nel paziente con ulcera venosa che mostri segni di malnutrizione è indicata una valutazione nutrizionale; se il sospetto di malnutrizione viene confermato, è indicato l'uso di supplementi nutrizionali.

Best practice

Raccomandazione 12.2.52

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

Grado 2B

Raccomandazione 12.2.53

Nel paziente con ulcera venosa non sono indicati il drenaggio linfatico manuale e l'uso della luce ultravioletta quali terapie complementari.

Grado 2C

Punti chiave

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

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

Bibliografia

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