



[Ref Italia Srl](#)

www.refitalia.it



[NEW JOURNAL OF ULTRASOUND](#)

[New Journal of Ultrasound](#) è una rivista medica specializzata in ecografia interventistica e diagnostica per immagini.

[La rivista è curata dal Dott. Antonio De Fiore che tiene annualmente corsi di formazione di base ed avanzati di ecografia internistica.](#)

12.0 Linee Guida di FLEBOLOGIA

STILLO F. (Coordinatore), AGUS G.B., BIANCHINI G., CAMPARINI S.,
DE FIORES A., DE FRANCISCIS S., MARIANI F., LANZA G.

MALATTIA VENOSA CRONICA

La Malattia Venosa Cronica (MVC) costituisce una condizione clinica assai rilevante sia dal punto di vista epidemiologico sia per le importanti ripercussioni socio-economiche che ne derivano. La prevalenza attuale della MVC a carico degli arti inferiori è del 10-50% nella popolazione adulta maschile e del 50-55% in quella femminile. La malattia varicosa è presente, clinicamente manifesta, nel 10-33% delle donne e nel 10-20% dei maschi adulti. La correlazione fra prevalenza di varici e età è quasi lineare: il 7-35% e il 20-60% rispettivamente degli uomini e delle donne fra i 35 e i 40 anni; dal 15 al 55% degli uomini e dal 40 al 78% delle donne oltre i 60. La trasmissibilità ereditaria dei disturbi venosi è discussa. L'incidenza di varici in persone con o senza fattori ereditari trasmissibili varia dal 44 al 65% in presenza dei suddetti fattori vs il 27-53% in loro assenza. La MVC 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 MVC e di malattia varicosa rispetto a soggetti di peso normale, dal 25 ad oltre il 70% (in entrambi i sessi) vs il 16-45%. 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 ad 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 MVC.

E' da oltre 15 anni riconosciuta internazionalmente quale classificazione della MVC la classificazione indicata in acronimo CEAP (Clinica, Eziologica, Anatomica, Fisiopatologica). L'edema e la comparsa di lesioni trofiche, l'iperpigmentazione e l'eczema, espressioni di MVC CEAP 4-6 variano dal 3 all'11% della popolazione. Lo sviluppo di nuovi sintomi/anno è circa l'1% per l'edema e lo 0.8% per modeste dermopatie. Ulcere venose in fase attiva si ritrovano in circa lo 0.3% della popolazione adulta occidentale e la prevalenza globale di ulcere attive e guarite si attesta sull'1% con sconfinamento oltre il 3% negli ultrasettantenni. La prognosi delle ulcere è poco favorevole tendendo esse a guarire in tempi lunghi e a recidivare con grande facilità. Il 50-75% ripara in 4-6 mesi mentre il 20% resta aperto a 24 mesi e l'8% a 5 anni.

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

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

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

TECNICHE CHIRURGICHE

- Tecniche ablative
- Tecniche conservative
- Trattamenti endovascolari

CHIRURGIA ABLATIVA

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

Safenectomia per Stripping

Lo stripping può interessare sia la grande safena (safenectomia interna) che la piccola safena (safenectomia esterna). Nel primo caso può essere lungo (con asportazione della grande safena dalla crosse fino al malleolo tibiale), medio (dalla crosse al terzo medio di gamba), corto (dalla crosse al terzo superiore di gamba), ultracorto (dalla crosse al terzo inferiore o medio di coscia). Lo stripping ha rappresentato per lungo tempo la tecnica standard del trattamento chirurgico delle varici, la più studiata e l'unica che è stata comparata alla scleroterapia ed alla crossectomia da sola o associata alla scleroterapia. Nei loro riguardi lo stripping si è dimostrato in molti studi clinici sino agli anni 90 superiore in termini di efficacia in follow-up a distanza. Oggi è da considerarsi una tecnica alternativa alle moderne procedure obliterate endovascolari come emerso da review sistematiche e meta-analisi (Luebke, 2008; van den Bos, 2009; Leopardi, 2009; Stenger, 2012). L'asportazione dei tronchi safenici infine può essere associata alle varicectomie di coscia e/o di gamba ed alla sezione-legatura delle perforanti insufficienti, completando la finalità emodinamica anche attraverso l'exeresi di altre vie di reflusso.

Crossectomia

La crossectomia semplice consiste nella deconnessione safeno-femorale o safeno-poplitea, con legatura e sezione di tutte le collaterali della crosse. Essa realizza documentati risultati funzionali, ma è stata in passato considerata inferiore rispetto allo stripping nel trattamento delle varici. Recenti esperienze tendono a far preservare le collaterali superiori come la circonflessa iliaca superficiale e, soprattutto, l'epigastrica superficiale sotto la definizione di crossectomia selettiva emodinamica [Genovese] (Mariani, 2008); o, al contrario, a preservare l'intera crosse pur asportando la safena sottostante [Casoni]. Non sono peraltro disponibili dati pubblicati in letteratura di forte evidenza scientifica.

Flebectomie

Non esistono sostanziali mutamenti nell'utilizzo di questo gesto tecnico, ormai consolidatosi nella pratica flebologica. Le flebectomie con mini-incisioni, secondo la tecnica di Muller, possono essere attuate sia come metodo di cura delle varici a sé stante, sia come completamento degli altri interventi chirurgici. La resezione e l'ablazione per via endoscopica di varicosità mediante elettroreseettore venoso e sonda luminosa idroresicante

con soluzione tumescente, prospettata ormai da tempo come possibile avanzamento tecnico, non ha tuttavia risposto alle aspettative.

Raccomandazione 12.1 Prima di una procedura chirurgica per varici degli arti inferiori è indicato un accurato ecocolordoppler venoso funzionale per confermare l'indicazione chirurgica e per individuare i segmenti venosi safenici e/o extrasafenici incontinenti da asportare o escludere. Classe IIa, Livello B.

Raccomandazione 12.2 Per le varici degli arti inferiori è indicato come intervento di scelta 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 12.3 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 12.4 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 tramite valvuloplastica esterna safeno-femorale e/o legatura di perforanti, associato o meno a varicectomie. Classe IIb, Livello C

Raccomandazione 12.5 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

CHIRURGIA CONSERVATIVA

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

Valvuloplastica esterna safeno-femorale

Il rationale del trattamento è basato sull'osservazione istologica che negli stadi iniziali le cuspidi valvolari sono ancora sane, ma non più continenti per la dilatazione della parete vasale. E' indispensabile la dimostrazione ecografica di cuspidi mobili e non atrofiche a livello della valvola terminale e/o subterminale della grande safena. La finalità dell'intervento è quella di ridurre la dilatazione parietale, riaccostando così i foglietti valvolari. A questo scopo si possono usare o delle suture dirette della parete o il cerchiaggio con materiali protesici esterni,

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

Correzione emodinamica (CHIVA)

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

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

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

TRATTAMENTI ENDOVASCOLARI TERMOABLATIVI

Le tecniche termoablative sono mirate all'occlusione del tronco safenico. Il trattamento delle branche varicose e di eventuali perforanti incompetenti può essere eseguito, utilizzando le flebectomie, la scleroterapia, od anche la medesima tecnica termoablative laser, nella stessa seduta in cui viene trattato il tronco safenico o successivamente in una seduta dedicata. Il meccanismo fisico con cui viene prodotto il danno termico 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, cioè non prevedono ferite chirurgiche e non necessitano dell'esecuzione della crossectomia, 5) possono essere eseguite in anestesia locale con/senza tumescenza, praticata dallo stesso operatore che esegue la termoablazione, risultando molto adatte a un trattamento realmente ambulatoriale, 5) il tasso di complicanze è modesto, 6) i risultati a distanza sono ottimi, con un tasso di occlusione del tronco safenico a 6 anni di follow-up molto alto, compreso tra il 90 e il 100%, 7) il decorso postoperatorio è poco doloroso e pertanto consente una efficace e rapida ripresa delle attività personali, sociali e lavorative, 8) determinano un miglioramento sia dei sintomi causati dalle varici che della QoL 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 (EVLA: Endovenous Laser Ablation) si è evoluto negli anni, passando da quello originario che era un laser a diodi da 810 nm e fibra ottica di 600 micron a punta piatta (Min, 2001), ai laser a lunghezza d'onda progressivamente maggiore (940, 980, 1320, 1470, 1550 nm) e fibre ottiche con punta protetta (jacket fiber) per evitare il contatto con la parete venosa, o ad emissione radiale (radial fiber) per ottimizzare circonfenzialmente il contatto tra luce laser e parete venosa. Il gold standard attuale è costituito da

un laser a diodi 1470 nm e fibra radiale. La disponibilità di fibre ottiche di vario calibro permette di trattare qualsiasi vena varicosa; il costo del materiale monouso è inferiore a quello della radiofrequenza.

Confronto tra scleroterapia, chirurgia e tecniche termoablative: in uno studio randomizzato (Rasmussen, 2011) la scleroterapia è stata gravata da un tasso di ricanalizzazioni significativamente maggiore rispetto alle tecniche termoablative (a 1 anno, 16.3% di ricanalizzazioni versus 5.8% dell'EVLA e 4.8% della radiofrequenza), anche se è stata associata a un recupero post-procedurale più rapido e a minor dolore post-trattamento. Le tecniche termoablative hanno dimostrato tassi di fallimento a un anno simili a quelli della chirurgia tradizionale aperta (5.8% per il laser, 4.8% per la radiofrequenza e 4.8% per la chirurgia). Viceversa la ripresa delle normali attività e del lavoro è stata più rapida con le tecniche termoablative rispetto alla chirurgia, con valori statisticamente significativi.

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

CHIRURGIA DELLE VENE PERFORANTI

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

Una chirurgia particolarmente invasiva, rappresentata dalla legatura sottofasciale delle perforanti, è stata la tecnica più impiegata per oltre un trentennio (Linton, 1938), (Cockett, 1953), (Dodd, 1964). L'introduzione negli anni '80 della SEPS (Subfascial Endoscopic Perforator vein Surgery) ha ridotto significativamente l'invasività del trattamento, riducendo parimenti il tasso di complicanze della ferita chirurgica. (Hauer, 1985), (O'Donnell, 1992), (Gloviczki, 1996), (Conrad, 1994), (Bergan, 1996), (Wittens, 1995). Questa tecnica è stata poi progressivamente sostituita, in molti centri, da procedure basate sull'ablazione chimica (Masuda, 2006) o termica (Whiteley, 2003), (Peden, 2007), (Proebstle, 2007), (Hingorani, 2009). Non esiste tuttavia ancora consenso su quale sia la tecnica migliore, né se la legatura o l'ablazione delle perforanti possa portare benefici certi al paziente affetto da IVC.

Malgrado esistano diversi studi indicanti la SEPS come un metodo avente sicuri effetti benefici sui sintomi correlati alla IVC, risulta ancora difficile stabilire il ruolo della SEPS isolata, dal momento che nella maggior parte dei casi il trattamento è stato associato a chirurgia del SVS sistema venoso superficiale (Tenbrook, 2004). In pazienti con varici è riportata l'assenza di vantaggi, ad un anno, nell'associazione SEPS e chirurgia superficiale. I principali parametri considerati sono stati dolore, recidiva varicosa e QOL (Quality of live). Per quanto riguarda i pazienti con IVC (C3-C6), la metaanalisi mostra come la SEPS fornisca un indubbio beneficio nel breve periodo nei riguardi di guarigione dell'ulcera e delle sue recidive, e risultati inoltre sicuri e con basso numero di complicanze (Luebke, 2009). Non disponiamo tuttavia al momento di studi riportanti risultati nel lungo periodo, eccezion fatta per studi retrospettivi di coorte (Tawes, 2003; Bianchi, 2003; Obermayer, 2006).

Diversi studi mostrano infine come le perforanti possano riacquistare competenza a seguito di chirurgia isolata del SVS, in un terzo dei casi rendendo pertanto inutile o forse dannoso un preliminare trattamento (Hauer, 1985; Padberg, 1996; Mendes, 2003; Blomgren, 2005; Nelzén, 2011). Tale possibilità non si realizza in genere quando un reflusso venoso profondo sia associato (Stuart, 1998). In sintesi, gli elementi scientifici, di cui siamo in possesso, non supportano una eventuale associazione di trattamento delle perforanti, sia in termini di chirurgia aperta che ablativa, associato alla chirurgia del SVS in pazienti in classe C2. Nei pazienti con IVC (C3-6), ed in particolare nei pazienti C6, un trattamento delle perforanti può essere indicato quando il trattamento del SVS non abbia condotto a risultato o lo stesso si deteriori precocemente nel tempo (recidiva ulcerosa). Esiste tuttavia un moderato grado di evidenza per questa indicazione.

Malgrado non esista allo stato attuale delle conoscenze consenso unanime su quale tecnica sia preferibile per trattare le perforanti incompetenti (SEPS, Scleroterapia ecoguidata, Ablazione termica), si suggerisce di trattare le stesse con tecniche meno invasive, in considerazione dell'alto tasso di recidive legato ad ogni trattamento ed in considerazione inoltre dello scarso livello di evidenza sui benefici apportati dal trattamento delle perforanti in aggiunta al trattamento del SVS ed alla terapia compressiva. Il trattamento delle perforanti nella IVC deve essere preceduto da un'attenta valutazione del Sistema Venoso Profondo, indagando quadri caratterizzati da devalvulazione (sindrome post trombotica, reflusso venoso profondo di tipo primitivo) con reflusso assiale e quadri caratterizzati da ostacolato deflusso prossimale (ostruzioni di tipo post trombotico, sindrome di May

Turner) in quanto la possibilità di correzione a tale livello deve essere contemplata nel bilancio terapeutico della IVC.

CHIRURGIA DELLE VARICI RECIDIVE

Le recidive possono essere determinate da diverse cause: 1) errori tecnici (Blomgren, 2004; Allaf, 2005; Geier 2008); 2) errori tattici (Rutherford, 2001; Creton, 2002); 3) evoluzione della malattia varicosa con comparsa di nuovi varici per dilatazione di vene pre-esistenti o per neovascolarizzazione (Jones, 1996; Glass, 1998; De Maeseneer, 1999; Geier, 2005).

Per quanto riguarda la chirurgia classica, nello studio di van Rij' il tasso cumulativo di recidive a 5 anni è stato di 51.7% e nello studio di Kostas il tasso di recidiva a 5 anni è stato 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) e laser endovenoso (EVLA), disponiamo di uno studio prospettico riportante un tasso di recidive a 5 anni del 27.4% per la RF (Hinchliffe, 2006) ed uno studio dell'Italian Endovenous Working Group (IEWG) riportante un tasso di recidiva del 6% a 36 mesi dopo EVLA (Agus, 2006). Per quanto riguarda l'ablazione chimica, cioè la scleroterapia ecoguidata con schiuma (UGFS), è riportato un tasso di ricanalizzazione a due anni del 36% (Hamel-Desnos, 2007).

Un accurato esame clinico associato ad una precisa indagine anamnestica dovranno essere integrati da una valutazione ecocolordoppler (ECD) estesa al sistema venoso profondo e delle perforanti (De Maeseneer, 1999; Geier, 2008). Nel sospetto di pregressa o concomitante patologia del sistema venoso profondo si renderà necessaria una diagnostica pletismografica, flebografica, angioTAC o RMN (Maletti, 2011).

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

Il ruolo degli interventi di revisione a livello giunzionale, femorale o popliteo, da alcuni ancora difeso (Frings, 2004), è stato recentemente messo in discussione in considerazione delle difficoltà tecniche e delle elevata incidenza di complicanze (Hayden, 2001); i reinterventi a livello inguinale non possono definirsi definitivi, né completi.

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

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

Va ricordato come in presenza di reflusi gonadici o pelvici l'embolizzazione di questi territori conduca ad un significativo miglioramento di segni e sintomi (Asciutto, 2009).

Raccomandazione 12.6. In caso di varici recidive asintomatiche degli arti inferiori è indicato il trattamento conservativo (terapia compressiva). In caso di varici recidive sintomatiche o particolarmente antiestetiche degli arti inferiori, dopo adeguata valutazione del sistema venoso profondo e superficiale mediante ecocolordoppler, è indicato il trattamento mediante scleroterapia, qualora non sia presente un importante reflusso giunzionale di crosse, oppure il trattamento mediante chirurgia (crossectomia con varicectomie/stripping, o termoablazione), se è presente un importante reflusso giunzionale di crosse. Classe IIb, Livello B.

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 interessando l'intera assialità dell'arto (Kistner, 1986) e 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 (Raju, 1996; Neglén, 2007).

Dal momento che il RVP, nella maggior parte dei casi, è associato ad insufficienza venosa superficiale, il trattamento a carico del SVP può avvenire solamente dopo avere trattato preliminarmente quest'ultimo e, malgrado ciò, non sia stato ottenuto un riequilibrio dell'arto. Poiché il reflusso risulta associato in 2/3 dei casi a processo ostruttivo prossimale, questo dovrà essere trattato in prima istanza (Raju, 2010).

I pazienti candidati a chirurgia venosa profonda richiedono adeguate indagini preoperatorie per valutarne l'operabilità: duplex scanner con eventuale B-flow technology (Lurie, 2003), flebografia (ascendente, transfemorale o transbrachiale) (Lugli, 2009), pletismografia ad aria (Criado, 1998). La flebografia TC o RMN possono risultare utili nella definizione di particolari quadri clinici. La rilevazione della pressione venosa dinamica può essere eseguita in alternativa alla pletismografia ad aria. Non esiste sfortunatamente una correlazione lineare tra risultati clinici ed emodinamici, per cui i sintomi e la severità dei segni clinici rappresentano dunque, 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 scelta è rappresentato dalla valvuloplastica interna (Maleti, 2011). Questa tecnica ha portato a risultati in termini di periodo libero da ulcere, riduzione del dolore e miglioramento della qualità di vita in almeno il 70% dei casi (Masuda, 1994; Lehtola, 2008). Sue varianti, quali la valvuloplastica esterna transparietale e transcomissurale (Raju, 1996; Nishibe, 2001; Tripathi, 2004; Rosales, 2006) e l'utilizzo di manicotti esterni creati per ridurre il diametro del lume (Camilli, 1994; Akesson, 1999; Lane, 2003), non hanno portato a risultati altrettanto soddisfacenti

In RVP di tipo secondario la valvuloplastica è possibile solamente in rare occasioni a carico di nidi valvolari parzialmente danneggiati. Gli interventi di referenza sono pertanto rappresentati dalla transposizione femorale, dal trapianto valvolato e dalla creazione di una neovalvola. Il trapianto e la transposizione sono fattibili solo in un numero limitato di casi per problemi tecnici, la creazione di una neovalvola è possibile nella maggior parte dei casi, ma risulta difficile sul piano tecnico e deve pertanto essere eseguita da chirurghi addestrati a tale chirurgia. I risultati dopo transposizione e trapianto sono meno soddisfacenti rispetto a quelli riportati a seguito di valvuloplastica per reflusso primitivo, ma sono comunque in grado di mantenere lunghi periodi di assenza di lesioni trofiche in oltre la metà dei casi (Taheri, 1986; Eriksson, 1988; Masuda, 1994; Raju, 1996; Sotturrai, 1996; Perrin, 2000); più promettenti sono i risultati relativi alla creazione di neovalvola, ma si tratta ancora di serie limitate ed attribuibili a pochi gruppi di lavoro (Plagnol, 1999; Maleti, 2006).

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, nè mortalità, nè complicanze maggiori e pertanto la chirurgia correttiva del reflusso venoso profondo può essere considerata una chirurgia sicura.

Raccomandazione 12.7 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, in caso di insuccesso con terapia medica conservativa. Classe IIb, Livello C

SCLEROTERAPIA

La scleroterapia è l'ablazione chimica mirata delle varici tramite iniezione di un agente sclerosante liquido o in forma di schiuma. In Italia la scleroterapia in schiuma è off-label (vedi nota AIFA, febbraio 2013). La sostanza sclerosante distrugge l'endotelio venoso e potenzialmente gli strati più esterni della parete venosa.

La scleroterapia risulta oggi indicata per tutti i tipi di vene, in particolare: safene incontinenti (Hamel-Desnos, 2007; Ouvry, 2008; Rabe, 2008; Rasmussen, 2011; Shadid, 2012); tributarie varicose (Myers, 2007); perforanti incontinenti (Van Neer, 2006; Myers, 2007); varici reticolari (Alos, 2006; Rabe, 2010; Uncu, 2010; Peterson, 2012; Zhang, 2012); teleangectasie (Alos, 2006; Rabe, 2010; Uncu, 2010; Peterson, 2012); varici residue e recidive successive a precedenti trattamenti (Kakkos, 2006; Coleridge Smith, 2006-2009; Myers, 2007; Bradbury, 2010); varici di origine pelvica (Kakkos, 2006; Paraskevas, 2011); varici peri-ulcerose (Stücker, 2006; Hertzman, 2007; Pang, 2010); malformazioni venose (Yamaki, 2008).

Per il trattamento delle varici C1 (reticolari, teleangectasie) la scleroterapia con liquido è in generale considerata metodo di prima scelta (Kern, 2004; Rabe, 2008-2010; Peterson, 2012), mentre la schiuma sclerosante è un'opzione supplementare (Uncu, 2010, Alos, 2006). Nel trattamento delle safene incontinenti, la scleroterapia rappresenta una valida opzione (Wright, 2006; Hamel-Desnos, 2007; Rabe, 2008; Gohel, 2010; Rasmussen, 2011).

Controindicazioni assolute alla scleroterapia, sia liquida che in schiuma, sono : allergia nota allo sclerosante; TVP acuta e/o EP; infezione locale nell'area da sclerosare o infezione generalizzata severa; immobilità o allettamento prolungato (Rabe, 2008; Bradbury, 2010; Guex, 2005); inoltre, per la sola schiuma sclerosante: shunt dx-sx noto anamnesticamente (per es. pervietà del forame ovale sintomatica) ed altrettanto quelle relative

Controindicazioni relative sono (obbligatoria una valutazione del rapporto rischio/beneficio): gravidanza; allattamento (interrompere l'allattamento per 2-3 gg); arteriopatia periferica severa; scadenti condizioni generali; marcata diatesi allergica; alto rischio tromboembolico (es. storia di eventi tromboembolici, severa trombofilia nota, stati di ipercoagulabilità, neoplasia attiva); trombosi venosa superficiale acuta (Rabe, 2008; Bradbury, 2010; Guex, 2005).; per la sola schiuma sclerosante: disturbi neurologici, inclusa emicrania, successivi a precedente trattamento con schiuma sclerosante.

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

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

Gli agenti sclerosanti utilizzati in Italia sono: il polidodecano o lauromacrogol 400 (POL) e il tetradecilsolfato di sodio (TDS) secondo schemi ormai codificati sia in termini di concentrazioni che di volumi in relazione ai vasi da trattare (vedi Tabelle I e II). Specificatamente per vene di piccolo calibro e teleangectasie è largamente usata la glicerina cromica. Ulteriori agenti proposti ed utilizzabili in Italia, sotto forma di sostanze galeniche, sono il sodio salicilato, il potassio salicilato e una combinazione di glicerina e sodio salicilato (Capurro, 2010).

Sclerosanti detergenti come il POL o TDS possono essere trasformati in una schiuma con microbolle tramite tecniche specifiche. La schiuma sclerosante viene prodotta dal mescolamento turbolento di gas e liquido contenuti in due siringhe connesse da un tre vie (metodo Tessari) o da un connettore a 2 vie (metodo Tessari DSS). Per una proporzione ottimale di sclerosante liquido e gas nella produzione di schiuma sclerosante si tende a

rispettare il rapporto 1 a 4 (1 parte liquida e 4 parti aria) o 1 a 5. Nella Consensus europea sulla schiuma sclerosante un massimo di 10 cc di schiuma sclerosante è stato considerato quale limite di sicurezza (Breu, 2008).

In Italia l'uso dei farmaci sclerosanti è ammesso per via endovenosa per somministrazione liquida. L'uso della formulazione in schiuma è stato recentemente autorizzato per il tetradecilsolfato di sodio (Nota AIFA 1596/2015) mentre deve essere ancora considerato off-label per il polidodecano, configurandosi quale trattamento "nominale" di cui deve evitarsi l'uso "esteso ed indifferenziato". (Note AIFA 88633/2009 e 17018 /2013).

La scleroterapia ecoguidata con liquido o con schiuma sclerosante ha dimostrato di esser efficace nel trattamento delle safene, delle tributarie, delle perforanti, delle recidive inguinali e poplitee e nelle malformazioni venose. La vena da trattare e le arterie in vicinanza devono esser identificate ecograficamente prima della puntura. Nel controllo ecografico post-iniezione la distribuzione della sclerosante e la reazione della vena, incluso lo spasmo, devono essere verificate.

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

Sono descritte complicanze severe: anafilassi, vasta necrosi tissutale, ictus e TIA, TVP ed EP, lesione di nervi motori e complicanze benigne: disturbi visivi, cefalea ed emicrania, lesione di nervi sensitivi, costrizione toracica, tosse secca, trombosi venosa superficiale, reazione locale, matting, pigmentazione residua.

- Ictus e TIA, correlati a embolismo paradossoso da trombosi con insorgenza tardiva (Caggiati, 2010) o ad embolismo gassoso paradossoso con insorgenza rapida, quale specifica complicanza della scleroterapia con schiuma sclerosante (Parsi, 2011; Gillet, 2011). Tutti i pazienti con ictus post-scleroterapia correlati ad embolia gassosa paradossa, hanno poi avuto un recupero totale o pressochè totale (Gillet, 2011).
- TVP ed EP, la cui frequenza globale è inferiore all'1%; in una metanalisi la frequenza di TVP era 0.6% (Jia, 2007). La maggior parte delle TVP sono distali e la maggior parte dei casi riscontrati all'indagine ECD sono asintomatici (Guex, 2005; Gillet, 2009). Aumentano il rischio di trombosi grandi volumi di sostanza sclerosante soprattutto in forma di schiuma, precedenti tromboembolici o trombofilici, sovrappeso o immobilità.
- Disturbi visivi, cefalea, emicrania possono esser osservati dopo qualsiasi tipo di scleroterapia, ma sono più frequenti con l'uso di schiuma.
- Trombosi venosa superficiale, con frequenza fra 0 e 45.8%, con un valore medio di 4.7% (Jia, 2007; Guex, 2005; Cavezzi, 2012).
- Necrosi cutanea ed embolia cutis medicamentosa, descritta a seguito degli stravasi di sclerosante ad alta concentrazione e raramente dopo iniezioni intravascolari propriamente eseguite con sclerosanti in basse concentrazioni (Schuller-Petrovic, 2011).
- Pigmentazione residua, con frequenze variabili fra 0.3% e 30 % nel breve termine (Reich-Schupke, 2010), con incidenza maggiore dopo schiuma (Guex, 2005). I coaguli intravenosi dovrebbero essere rimossi con mini-incisioni e spremitura del coagulo per ridurre il rischio di pigmentazione.
- Matting (neoformazione di fini teleangiectasie nell'area della vena sclerosata), può essere una reazione imprevedibile del paziente o dovuta a sovra-dosaggio/reflussi residui.

La forma liquida è il metodo di scelta per il trattamento delle telangiectasie e delle varici reticolari, portando ad un miglioramento superiore al 90%, evidente alla fine del trattamento. (Kern, 2004; Kern, 2007; Rabe, 2010; Peterson, 2012). La schiuma sclerosante rappresenta un metodo alternativo per l'ablazione delle telangiectasie,

delle varici reticolari con valori di occlusione ed effetti collaterali comparabili se vengono utilizzati concentrazioni e volume più bassi rispetto al liquido (Uncu, 2010).

La schiuma sclerosante per il trattamento degli assi safenici risulta significativamente più efficace della forma liquida (Hamel-Desnos, 2007; Ouvry, 2008; Rabe, 2008). Se paragonata alla crossectomia con stripping e alla ablazione termica, la scleroterapia con schiuma sclerosante mostra percentuali di ricanalizzazione/fallimento più alte nel medio termine (Rasmussen, 2011; Shadid, 2012). La qualità di vita e la scomparsa sintomatologica procedono nella stessa misura a seguito di trattamento chirurgico o endovascolare termico (Rasmussen, 2011).

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

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

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

Raccomandazione 12.8 La scleroterapia con o senza schiuma, o in alternativa la laserterapia, è indicata come terapia di scelta per il trattamento delle teleangiectasie e delle varici reticolari degli arti inferiori. Classe IIb, Livello B

Raccomandazione 12.9 La scleroterapia con o senza schiuma è indicata come terapia di scelta nel trattamento degli assi safenici varicosi, delle malformazioni venose, delle varici recidive degli arti inferiori, delle varici di safene accessorie, delle varici extra safeniche, delle varici residue dopo altri trattamenti, delle perforanti incontinenti, delle varici periulcerose. Classe IIa, Livello B

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

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

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

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

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

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

MALATTIA VENOSA PELVICA

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

E' riportata in letteratura una prevalenza compresa fra il 12% ed il 34%, con frequenza maggiore nella fascia di età fra i 20 ed i 50 anni e nelle multipare (Nicholson TN et al. 2006; Barros FS et al. 2010; Rastogi N et al. 2012). Il Varicocele Pelvico viene identificato in circa il 50% dei casi di dolore pelvico cronico (Cura M et al. 2009).

La fisiopatologia del varicocele pelvico riconosce cause ormonali, meccaniche ed idiopatiche. I cambiamenti indotti, nel sesso femminile, dagli ormoni sessuali sull'endotelio venoso (il cui effetto è particolarmente evidente durante la gravidanza) insieme alla non rara agenesia valvolare nelle vene ovariche determina un reflusso venoso dalle vene ovariche nelle vene iliache interne situate nella pelvi. Tale reflusso è più frequente a sinistra, dal momento che la vena ovarica sinistra drena direttamente nella vena renale sinistra con un angolo di confluenza di circa 90° (situazione anatomica gravitaria favorente il reflusso), rispetto a destra, dove la vena ovarica destra drena direttamente nella vena cava inferiore con un angolo di circa 45° determinando una situazione anatomica antigravitaria antireflusso (Nicholson TN et al. 2006; Rastogi N et al. 2012). Le cause meccaniche, più frequenti, del varicocele pelvico sono rappresentate dalle anomalie di posizione dell'utero. Soprattutto la retroversoflessione fissa determina, con l'angolatura dei tronchi venosi, una difficoltà al circolo reflu e quindi favorisce lo stabilirsi di varicosità nei plessi uterini ed 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 VRS 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 (Labropoulos N et al. 2001; Scultetus et al. 2011; Rastogi N et al. 2012). Per quanto riguarda le cause idiopatiche dobbiamo altresì considerare la fisiopatologia dei Punti di Fuga Pelvici (Shunt Venosi pelvici) che possono localizzarsi in varie regioni anatomiche e coinvolgere vari gruppi di vene. 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, il paziente presenta una sintomatologia pelvica o/e sintomi e segni d'insufficienza venosa dell'arto inferiore.

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

La Sindrome da Congestione Pelvica si manifesta con una sintomatologia dolorosa che può insorgere 7-10 giorni prima delle mestruazioni o, più frequentemente, senza una precisa correlazione con le fasi del ciclo. 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 da schiaccianoci" ai sintomi su descritti si associano sintomi urologici quali i dolori lombari e addominali di pertinenza renale, localizzati nella parte sinistra del corpo, ed ematuria microscopica o macroscopica.

Lo studio diagnostico comprende l'ecocolordoppler, con la metodica transvaginale (Barros FS et al., 2010), l'angio-RM, l'Angio-TC e la flebografia, che rappresenta il gold standard potendo evidenziare anche reflussi di lieve entità e procedere, nella stessa seduta, ai trattamenti operativi endovascolari (Nicholson et al. 2006; Asciutto et al. 2009; Rastogi N. et al. 2012).

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.

Terapia Medica, di prima scelta; considera l'utilizzo di analgesici (FANS e Corticosteroidi) associati o meno a progestinici (ad azione anti estrogenica ed ovarico-soppressiva) quali il Medrossiprogesterone acetato ed a Flebotropi (Swanton A et al., 2004).

Terapia Endovascolare, 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.

Terapia Chirurgica, che 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 con accesso laparotomico o laparoscopico.

Treatmento delle Sindromi da compressione vascolare (S. dello Schiaccianoci e S. di May- Thurner) che può essere realizzata mediante chirurgia a cielo aperto o trattamento endovascolare con posizionamento di stent.

Raccomandazione 12.10 In caso di sospetta malattia venosa pelvica o varicocele pelvico sono indicati i seguenti accertamenti diagnostici:

- **valutazione specialistica ginecologica;**
- **ecocolordoppler con scansione transvaginale e, in casi dubbi, Angio-RM e/o Angio TC;**
- **flebografia pelvica in caso di positività di suddette valutazioni e in previsione di intervento chirurgico;**

Raccomandazione 12.11 In caso di malattia venosa pelvica o varicocele pelvico accertato è indicata la terapia medica mediante utilizzo di analgesici, progestinici e flebo tonici. 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.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

RISCHIO DI TEV NEL PAZIENTE CHIRURGICO

La malattia tromboembolica venosa (TEV), terza per prevalenza tra le malattie vascolari nella popolazione dopo l'infarto miocardico e l'ictus, è grave e potenzialmente fatale, ha incidenza di 1/1000 per anno, che diventa 100 volte maggiore in soggetti che hanno avuto un ricovero ospedaliero nei mesi precedenti (Heit, 2001). I fattori di rischio di TEV sono numerosi; l'ospedalizzazione è un fattore molto importante di insorgenza di TEV ed è da notare che non vi sono differenze rilevanti tra pazienti di tipo medico o chirurgico, 22% e 24% rispettivamente (Heit, 2008). Recenti Linee Guida internazionali ("Venous thromboembolism: Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital"; in <http://guidance.nice.org.uk/CG92> del 2010) raccomandano che ogni paziente al suo ingresso in ospedale venga valutato sia per il rischio trombotico che emorragico, impiegando "Risk Assessment Models (RAM)" prestabiliti, tenendo conto anche del rischio legato alla procedura chirurgica. Chirurgie ad alto rischio sono rappresentate da: neurochirurgia, chirurgia ortopedica maggiore della gamba, quella toracica, addominale o pelvica per tumore, cardiovascolare e il trapianto renale.

Diverse RAM sono state proposte (Caprini, 2005; Rogers, 2007). Le Linee Guida ACCP (Gould, 2012) suggeriscono l'uso della stratificazione proposta da Caprini (Caprini, 2005), in quanto relativamente facile da applicare e che consente di categorizzare il rischio di TEV in: a) molto basso (0 punti) o basso (1-2 punti) che non richiedono una specifica azione di profilassi oppure una profilassi meccanica; b) moderato (3-4 punti), che si associa ad un rischio trombotico $\approx 3,0\%$ e che richiede la profilassi farmacologica o mediante compressione pneumatica intermittente (CPI) se ad elevato rischio emorragico; c) alto (≥ 5 punti), con rischio trombotico $\approx 6,0\%$, per il quale si raccomanda l'associazione di profilassi farmacologica e di quella meccanica, possibilmente con CPI. (Da Gould et al., ACCP 9° edizione)

PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN CHIRURGIA VASCOLARE

L'incidenza di TEV asintomatica dopo intervento chirurgico vascolare maggiore è stata riportata in circa il 15-25% dei pazienti in assenza di tromboprofilassi, mentre la TEV sintomatica insorge nel 1.7-2.8% nei primi 3 mesi post-intervento (Geerts, 2008).

Le evidenze scientifiche nella prevenzione della TEV in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici vascolari sono scarse; per questa ragione gli autori della IX edizione delle linee guida ACCP (Gould, CHEST 2012) ritengono opportuno applicare le stime di rischio della chirurgia generale ed addomino-pelvica per formulare le raccomandazioni per il paziente sottoposto a chirurgia vascolare. In tal modo è possibile stimare il rischio trombotico attraverso lo score di Roger (Gould, CHEST 2012) o di Caprini (Gould, CHEST 2012) ed eseguire la tromboprofilassi farmacologica in presenza di rischio trombotico moderato o elevato. Da ricordare che la profilassi meccanica trova parziale controindicazione nel paziente con arteriopatia obliterante degli arti inferiori e particolarmente dopo una procedura di by-pass. Una peculiarità della chirurgia vascolare è rappresentata dall'utilizzo di anticoagulanti durante l'intervento chirurgico i quali sono in grado di controllare parzialmente l'infiammazione, la stasi e l'ipercoagulabilità determinate dall'atto operatorio.

Nonostante l'ampio numero di interventi chirurgici eseguiti sul distretto venoso superficiale il rischio trombotico in questo setting clinico è ancora poco conosciuto. Il 5.3% dei pazienti sviluppa una TVP dopo un intervento

chirurgico ablativo sulle vene degli arti inferiori e di questi meno della metà sono eventi sintomatici (Van Rij, 2004).

Sebbene la semplice presenza delle varici sia un fattore di rischio tromboembolico è stato dimostrato che pazienti a basso rischio (senza storia di TEV, trombofilia o utilizzo di contraccettivi orali) sottoposti ad intervento di safenectomia (durata dell'intervento minore di 30 minuti se pazienti di età maggiore di 40 anni) non ottengono un beneficio significativo dall'esecuzione della tromboprofilassi farmacologica ed in particolare nessuno dei 903 pazienti studiati ha sviluppato TVP in assenza di profilassi (Enoch, 2003).

Con la crescente popolarità delle tecniche termoablative endovascolari sono stati inizialmente descritti casi di trombosi venosa indotta da calore cioè l'estensione del trombo dal distretto venoso superficiale al profondo nella sede del recente trattamento termoablativo, definiti postablation superficial thrombus extension (PASTE). Uno studio retrospettivo ha dimostrato che la probabilità di coinvolgimento trombotico del distretto venoso profondo dopo radiofrequenza (RFA) o trattamento laser endovenoso (EVLA) non risulta elevata (0.7% e 1% rispettivamente) ed in particolare la trombosi venosa indotta da calore risulta un evento infrequente (0.2 e 0.9 rispettivamente) (Marsh, 2010), confermando l'opinione di tutti gli esperti internazionali (Wright, 2010). Tra i fattori che possono influenzare il rischio di trombosi da tecniche termoablative endovascolari alcuni sono legati alle caratteristiche del paziente come l'età, la presenza di trombofilia o la severità dell'insufficienza venosa ed altri legati alla procedura come il tipo di anestesia e la persistenza di pervietà delle tributarie superficiali nel punto più prossimale della termoablazione. Alcuni autori avevano suggerito la legatura delle crosses prima dell'esecuzione di un intervento termoablativo endovascolare, ma studi randomizzati con follow-up a 5 anni hanno dimostrato che la crossectomia non fornisce un beneficio aggiuntivo al trattamento, neppure in senso antitrombotico (Gradman, 2007; Disselhoff, 2011).

TERAPIA DELLA TVP

Considerazioni generali

Gli obiettivi terapeutici di un trattamento ideale della trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori dovrebbero essere la rapida ricanalizzazione del lume vasale colpito, il mantenimento dell'integrità valvolare, la prevenzione della gangrena venosa, dell'embolia polmonare (EP), delle recidive tromboemboliche, della sindrome post trombotica (SPT).

In assenza di uno strumento terapeutico unico ed ottimale il cardine della terapia della TVP è costituito dalla terapia farmacologica anticoagulante, in grado di ridurre in modo significativo la mortalità associata all'EP, le complicazioni locali e le recidive tromboemboliche (Prandoni, 2008). Altri trattamenti da considerare, in casi selezionati, sono la trombolisi farmacologica e/o meccanica, la trombectomia chirurgica, e il posizionamento di un filtro cavale. Nei pazienti con TVP degli arti inferiori la terapia elastocompressiva associata alla terapia farmacologica si è dimostrata efficace nella prevenzione della SPT (Prandoni, 2009). In Italia l'eparina non frazionata (sodica o calcica) (ENF), alcune eparine a basso peso molecolare, (EBPM), il fondaparinux, gli inibitori della vitamina K (warfarina e acenocumarolo) sono i farmaci anticoagulanti attualmente autorizzati per la terapia della TVP. E' stata richiesta l'autorizzazione all'uso clinico in Italia per questa indicazione di un nuovo anticoagulante orale, il rivaroxaban.

Il trattamento con farmaci anticoagulanti e ancor più con farmaci trombolitici espone i pazienti trattati ad un certo rischio emorragico, anche fatale, ed è pertanto necessario valutare sistematicamente il rapporto fra il beneficio atteso ed il rischio del trattamento proposto (Prandoni, 2008; Kearon, 2012). Ciò ha indotto a considerare tre fasi nel trattamento della TVP, in continuità fra loro, esemplificate nello schema seguente:

Iniziale/acuta	0 - 7 gg
----------------	----------

Lungo termine	7 gg - 3 mesi
Estesa	da 3 mesi in poi (altri 3-6 mesi o indefinita)

In generale un trattamento anticoagulante dovrebbe essere garantito a tutti i pazienti per almeno tre mesi, allo scopo di prevenire mortalità/morbilità precoci, mortalità e morbilità più tardive, estensione della trombosi, recidive precoci (fasi iniziale a lungo termine). Lo scopo di un trattamento esteso oltre i primi tre mesi di terapia è principalmente quello di prevenire le recidive tromboemboliche più tardive. La durata ottimale della terapia anticoagulante non è tuttora nota e la scelta di una terapia estesa della TVP si dovrebbe basare sulla non sempre facile valutazione comparativa del rischio individuale tromboembolico e di quello emorragico. I pazienti con TVP e trattati con terapia anticoagulante devono pertanto essere periodicamente rivalutati, allo scopo di confermare o no l'indicazione terapeutica.

Raccomandazione 12.12 In caso di Trombosi Venosa Profonda periferica accertata è indicata in fase acuta, in mancanza di controindicazioni assolute, la terapia a dose d'attacco e personalizzata mediante eparina sodica non frazionata e.v., oppure eparina a basso peso molecolare (EBPM) s.c., oppure fondaparinux s.c., seguita dopo pochi giorni da terapia anticoagulante orale a dose terapeutica con embridazione delle due terapie. La terapia anticoagulante orale a dosaggio terapeutico è indicata in fase post acuta per almeno tre mesi e successivamente per un periodo scelto valutando i rischi emorragici del paziente e i benefici in termini di rivascolarizzazione della trombosi. E' indicata inoltre la mobilizzazione precoce con contenzione elastica graduata per un periodo di almeno 6 mesi-1 anno. Classe I, Livello B

Terapia anticoagulante iniziale

Il trattamento iniziale della TVP prevede generalmente la somministrazione di un farmaco per via parenterale a rapida insorgenza di azione (ENF sodica e.v., ENF calcica s.c., EBPM s.c., fondaparinux s.c.). EBPM e fondaparinux hanno un profilo farmacologico più favorevole (dosi fisse o aggiustate sul peso corporeo senza monitoraggio della loro azione, minor rischio emorragico, minore o trascurabile rischio di HIT-T) (Prandoni, 2008; Kearon, 2012; Nicolaidis, 2006; Garcia, 2012). L'escrezione prevalentemente renale di EBPM e fondaparinux deve essere tenuta ben presente soprattutto quando è presente insufficienza renale moderata-severa; in questi pazienti una riduzione del dosaggio o la scelta di farmaci alternativi devono essere prese in considerazione e l'ENF rappresenta spesso la terapia di prima scelta. Rivaroxaban può essere somministrato nella fase iniziale del trattamento senza necessità di una concomitante terapia eparinica (Kearon, 2012; Bauersachs, 2010). Il farmaco viene escreto dal rene ed è controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa. Non è previsto il monitoraggio dell'azione farmacologica. Come per tutti i farmaci di recente introduzione, non sono ancora disponibili dati provenienti da studi di farmacovigilanza.

La terapia anticoagulante parenterale potrà essere successivamente sostituita da quella orale con inibitori della vitamina K, mediante embridazione dei due farmaci della durata di alcuni giorni, a causa della latenza d'azione degli inibitori della vitamina K. Se il trattamento anticoagulante iniziale è stato avviato con rivaroxaban, l'embridazione non è necessaria perché il trattamento proseguirà con la stessa molecola. In alcune specifiche situazioni il trattamento anticoagulante parenterale, soprattutto con EBPM, può o dovrebbe essere mantenuto senza embridazione con inibitori della vit K: esempi sono la necessità di una trombolisi, procedure diagnostiche invasive, procedure chirurgiche urgenti, politrauma, elevato rischio emorragico, gravi difficoltà logistiche. In presenza di alcune neoplasie maligne attive il trattamento con EBPM rappresenta la prima scelta (Kearon, 2012).

La mobilizzazione precoce deve essere sempre favorita, quando possibile.

L'avvio di un trattamento anticoagulante a dosi terapeutiche richiede di norma una conferma diagnostica strumentale. In caso di un possibile ritardo diagnostico, elevata probabilità clinica di TVP, basso rischio emorragico ed assenza di altre controindicazioni è ragionevole considerare la somministrazione di dosi terapeutiche di anticoagulante a rapida azione, successivamente sospendibili in caso di mancata conferma diagnostica. E' di tutta evidenza che dovrà essere compiuto ogni sforzo per minimizzare l'eventuale ritardo diagnostico.

Il trattamento iniziale della TVP può essere domiciliare o ospedaliero. A patto che sia fatta un'adeguata selezione dei pazienti candidabili, il trattamento domiciliare della TVP è altrettanto efficace e sicuro di quello ospedaliero, produce riduzione dei costi ed aumento della qualità di vita per pazienti e familiari (Kearon, 2012; Koopman, 1996; Levine, 1996; Bullwer, 1998). Il trattamento domiciliare della TVP richiede un "set" minimo di condizioni idonee a garantire un buon grado di sicurezza, riassunte nella Tabella IV. La deambulazione precoce non aumenta il rischio di EP, a patto che siano assenti segni di EP, che sia somministrata terapia anticoagulante a rapida azione ed elastocompressione.

Tabella IV. — *Trattamento domiciliare della TVP*

Criteri di scelta	Criteri di esclusione
<ul style="list-style-type: none"> — Assenza di criteri di esclusione — Attenta valutazione dell'aderenza attesa ai trattamenti — Adeguata informazione a paziente e "caregivers" (coscienza del problema, automedicazione, comportamento in caso di eventi avversi) — Disponibilità di alcuni parametri di laboratorio (emocromo con conta piastrinica, PT/INR, aPTT, s-urea, s-creatinina) — Stima della clearance della creatinina — Sorveglianza medico-infermieristica nei modi più opportuni, anche adottando tecnologia informatica — Possibilità di dosare l'INR, nei casi che lo prevedono — Facile accesso alle strutture di urgenza/emergenza in caso di eventi avversi 	<ul style="list-style-type: none"> — Rifiuto di un trattamento domiciliare — TVP Massiva — Edema di tutto l'arto — Acrocianosi — Phlegmasia cerulea dolens — TVP iliaca o cavale — EP sintomatica — EP a rischio intermedio-alto — Necessità di ossigenoterapia — Rischio emorragico elevato con anticoagulanti — Sanguinamento attivo o recente (< 4 settimane) — Recente chirurgia o trauma (< 7 gg) — Trombocitopenia $PLT < 100000 \times 10(6)/L$ — Coagulopatia (INR > 1,4 o PTT > 40 sec) — Metastasi intracerebrali o intraepatiche — Insufficienza renale moderata-severa — Insufficienza epatica severa — Ipertensione arteriosa non controllata — Comorbilità o necessità specifiche — Necessità di ricovero per la patologia di base — Dolore che richiede analgesia con oppiacei — Demenza o problemi di comunicazione — Immobilizzazione forzata — Impossibilità di visita o prelievo INR domiciliare

Il trattamento ospedaliero dovrà essere, in generale, riservato: ai casi più gravi, ai casi che soddisfano i criteri di esclusione da un trattamento domiciliare e in generale a tutti quei casi per i quali si ritiene opportuno un monitoraggio dell'attività farmacologica (es. peso corporeo molto basso o molto elevato ecc.).

Tabella V. — *Controindicazioni alla terapia anticoagulante*

<i>Assolute</i>	<i>Relative</i>
<ul style="list-style-type: none"> — Grave episodio emorragico in atto (sia esso postoperatorio, traumatico o spontaneo) — Recente intervento neurochirurgico o recente emorragia a carico del sistema nervoso centrale Gravi diatesi emorragiche congenite o acquisite	<ul style="list-style-type: none"> — Ipertensione arteriosa di grado elevato — Trauma cranico recente — Endocardite batterica — Recente sanguinamento gastro-intestinale — Grave insufficienza epatica o renale — Retinopatia proliferativa diabetica — Piastrinopenia (conta piastrinica <100.000/mm³)

Elastocompressione

L'utilità dell'applicazione della contenzione elastica, con bendaggio fisso adesivo nella fase iniziale e con calza elastica (compressione alla caviglia di 30-40 mmHg) alla dimissione, è stata confermata da studi randomizzati che dopo cinque anni di follow-up in pazienti con recente TVP hanno osservato una sindrome post-trombotica di entità moderata solo nel 12% della popolazione controllata e di entità maggiore (ulcera o recidiva di TVP) solo nel 6% dei pazienti (Prandoni, 2009).

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

Tutti i pazienti con TVP dovrebbero indossare una calza elastocompressiva, con compressione alla caviglia di 30-40 mmHg per almeno sei mesi - 2 anni ed in ogni caso se dovessero comparire segni di SPT. (Prandoni, 2009; Pesavento, 2010; Kearon, 2012) Un recente studio randomizzato ha dimostrato che la calza elastocompressiva alla coscia non offre una migliore protezione rispetto al gambaletto, che può permettere una più elevata aderenza al trattamento, perché spesso più gradito ai pazienti ed è meno costoso (Sajid, 2006).

Trombolisi e trombectomia chirurgica

Quando, all'esordio clinico o nonostante un adeguato trattamento anticoagulante, si sviluppa un quadro di gangrena venosa incipiente, la rapida rimozione del materiale trombotico occludente i vasi iliaco-femorali è indicata per il salvataggio dell'arto e del paziente (Nicolaidis, 2006; Kearon, 2012). Si ipotizza inoltre che la rapida ricanalizzazione del lume venoso colpito durante una TVP possa preservare la funzione valvolare venosa ed impedire i fenomeni emodinamici associati allo sviluppo della SPT. Ciò vale in particolar modo quando la TVP colpisce i vasi iliaco-femorali, a più elevato rischio di SPT. La terapia trombolitica può essere sistemica, regionale, con inserimento di catetere o farmaco meccanica, mediante l'uso di trombolisatori meccanici di vario tipo. Al di fuori dell'indicazione per il salvataggio d'arto, il bilancio fra efficacia (riduzione dei sintomi, della PTS, delle recidive tromboemboliche) e rischi resta tuttora incerto; i principali determinanti di rischio sono quello emorragico, il rischio chirurgico, la complessità tecnica, alcune complicazioni non emorragiche; da considerare anche i costi elevati e il dispendio di risorse impiegate. La grande eterogeneità metodologica degli studi pubblicati non consente almeno per ora conclusioni definitive sull'argomento e le Linee Guida disponibili limitano generalmente l'uso della terapia ripercussiva a casi selezionati (Nicolaidis, 2006; Kearon, 2012). La trombolisi regionale con catetere sembra particolarmente promettente sia in termini di efficacia sia di sicurezza (Elsharawy, 2002; Enden, 2009). Se disponibili ed in mani esperte, la trombolisi farmaco-meccanica e quella regionale sembrano preferibili a quella sistemica, soprattutto per il ridotto rischio emorragico. I farmaci trombolitici più usati nella TVP sono l'rt-PA e l'urochinasi. La streptochinasi è stata usata soprattutto in anni meno recenti e

sembra avere un rischio emorragico maggiore. Non esiste uniformità di comportamento nella scelta del farmaco ottimale, dei dosaggi, della durata dell'infusione (Prandoni, 2008). La streptochinasi è stata prevalentemente utilizzata alla dose di 100.000 UI/h, quasi sempre preceduta da una dose di carico di 250.000 UI, per una durata variabile da alcune ore a 3- 6 giorni. L'urochinasi è stata usata a dosi variabili dal 700 a 4.000 UI/Kg/h per una durata variabile da alcune ore a 2-7 giorni, da sola o in associazione all'eparina. Dosi inferiori alle 2.000 UI/Kg/h sembrano sufficientemente efficaci ma con minor rischio emorragico. Il t-PA/rt-PA è stato utilizzato a dosi variabili fra 50 e 150 mg complessivi, da poche ore ad alcuni giorni, quasi sempre associato a ENF. La terapia fibrinolitica sistemica deve essere attuata da medici esperti, in ambiente ospedaliero, dotato di adeguate attrezzature di monitoraggio. Un trattamento fibrinolitico prolungato richiede il monitoraggio dei fattori della coagulazione, a scopo cautelativo. Anche se l'allungamento di PTT e tempo di trombina (TT) possono essere utilizzati per valutare l'effetto biologico del trattamento trombolitico, non vi è un adeguato metodo di monitoraggio della terapia. Il parametro che meglio ne riflette l'efficacia è il TT, ma non esiste una chiara correlazione con la clinica. Alla sospensione, il trattamento va continuato con eparina e.v. a dosi terapeutiche, se l'aPTT ratio non è già superiore a 2. Nella Tabella VI sono descritte le principali controindicazioni alla trombolisi farmacologica.

La rimozione chirurgica del trombo risulta possibile o efficace solo nei pazienti con trombosi di durata inferiore ai 15 giorni, anche se i migliori risultati si ottengono nelle trombosi inferiori ai 7 giorni; d'altra parte anche il trattamento trombolitico risulta inefficace nelle trombosi inveterate. La mortalità chirurgica è modesta o assente e i risultati tardivi sembrano buoni, con riportate pervietà elevate — del 58%, dell'84%, pervietà iliaca del 72%. Non sono considerati indicati per l'intervento i pazienti con scarsa aspettativa di vita o con lesioni retroperitoneali infiammatorie o neoplastiche, coagulopatie, malattie arteriose periferiche o cardiache (Juhan, 1991; Comerota, 2012; Kearon, 2012). Non sono disponibili studi di confronto diretto fra trombectomia chirurgica e trombolisi farmacologica.

In sintesi, con l'eccezione della gangrena venosa incipiente, il trattamento di scelta della TVP resta quello anticoagulante. I pazienti che potrebbero ricevere un vantaggio dalla terapia ripercussiva, soprattutto con trombolisi regionale con catetere sono quelli con TVP iliaco-femorali, sintomatologia presente da meno di due settimane, assenza di significative comorbilità (pazienti giovani), aspettativa di vita maggiore di un anno, assenza delle controindicazioni descritte nella Tabella X. 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.

Raccomandazione 12.13 In casi selezionati di Trombosi Venosa Profonda iliaco-femorale, ritenuta particolarmente a rischio di complicanze, quali gangrena venosa incipiente o ingravescente, può essere indicata in centri con documentata esperienza la terapia 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 rivascolarizzazione della trombosi. Classe IIb, Livello C

Tabella VI. — *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	Iperensione arteriosa severa >180/100 mmHg
Allergia a streptochinasi o APSAC (utilizzare tPA)	Pregresso trattamento con SK o APSAC
Gravidanza	

Posizionamento di un filtro cavale

Il posizionamento di un filtro cavale prevede una diagnosi accertata di TVP e l'esecuzione preventiva di una cavografia inferiore per valutare la sede dello sbocco delle vene renali, la pervietà della cava e il suo calibro; quest'ultimo dato è indispensabile nella scelta del tipo di filtro per un corretto ancoraggio alle pareti cavali. I filtri cavali sono dispositivi validi e semplici da impiantare, ma non rappresentano una protezione aggiuntiva nei pazienti con malattia tromboembolica che possono essere trattati efficacemente con terapia anticoagulante. Sono disponibili filtri definitivi che non possono essere rimossi e filtri rimovibili, muniti di un dispositivo che ne consente la rimozione entro un ampio spazio temporale (anche superiore ai sei mesi). Gli studi disponibili evidenziano che il posizionamento di un filtro cavale riduce l'incidenza di embolia polmonare ma può esporre i pazienti a un rischio più elevato di recidive trombotiche, trombosi sintomatica e asintomatica del filtro e forse a un rischio più elevato di SPT (Decousus, 1998; Streiff, 2000; Fox, 2008). Inoltre, pur riducendo il rischio di EP, un filtro cavale non lo elimina completamente (fonti emboligene possono provenire da altri distretti in pazienti predisposti). I filtri rimovibili potrebbero ridurre il rischio di TVP associata al filtro, ma è esperienza comune che in molti casi il filtro non sarà rimosso e diventerà definitivo. Non è chiaro se i filtri rimovibili non rimossi conferiscono un più elevato rischio trombotico dei filtri definitivi. Il posizionamento di un filtro cavale è raramente associato a complicazioni non emorragiche: perforazione della vena cava, prevalentemente asintomatica e senza conseguenze cliniche, migrazione del filtro, rara ma potenzialmente temibile per le eventuali complicazioni cardiache.

Le indicazioni comunemente accettate al posizionamento di un filtro cavale sono riassunte nella Tabella VII (Kearon, 2012; Garcia, 2012). Altre possibili indicazioni (es. 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 può essere nuovamente somministrata.

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

TVP prossimale o EP di recente insorgenza
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

Terapia anticoagulante a lungo termine

Tutti i pazienti con TVP prossimale dovrebbero ricevere un trattamento anticoagulante a dosi terapeutiche per almeno tre mesi (Kearon, 2012). Dopo i primi tre mesi di terapia anticoagulante il rapporto fra rischio di recidiva tromboembolica e rischio emorragico deve essere rivalutato allo scopo di indicare o meno il proseguimento della terapia.

Il rischio di recidiva è grossolanamente inquadrabile in un profilo di rischio basale, relativo all'episodio acuto (vedi Tabella VIII) ed in uno post-basale (relativo al periodo successivo al trattamento a lungo termine). In generale si ritiene ragionevole considerare un trattamento anticoagulante esteso quando la frequenza attesa di recidive supera la soglia del 5%. Altri fattori di rischio o protettivi noti (sesso maschile, obesità, etnia asiatica, gruppo sanguigno ecc.) non sono sufficientemente utili per una scelta ragionata della terapia, almeno quando considerati isolatamente. La valutazione del profilo di rischio post-basale si basa sull'evidenza che la presenza di residuo trombotico persistente e/o di un'elevata concentrazione di D-dimero (misurata dopo la sospensione della terapia anticoagulante) sono associati a un aumento di rischio di recidive tromboemboliche di circa 1.5 – 2 volte e 2- 2.5 volte, rispettivamente. Due studi italiani hanno dimostrato che la sospensione della terapia anticoagulante nei pazienti con ricanalizzazione completa della TVP o D-dimero normale li espone a un numero significativamente più basso di recidive (Prandoni, 2009; Palareti, 2006).

Il rischio emorragico non è facilmente valutabile per l'assenza di metodi semplici per la sua stima (Palareti, 1996; Prandoni, 2008). Nell'ultima edizione delle linee guida sul TEV dell'ACCP è stata proposta una classificazione del rischio emorragico maggiore in dodici classi di rischio utili per un orientamento decisionale (Kearon, 2012). In ogni caso il concetto fondamentale che dovrebbe essere tenuto ben presente è che, in presenza di rischio emorragico moderato o elevato è necessario giustificare l'eventuale estensione del trattamento (oltre i primi tre mesi di terapia), in pratica ciò potrà avvenire nei pazienti con cancro attivo o in pazienti selezionati. Nei pazienti con rischio emorragico intermedio, l'indicazione alla prosecuzione del trattamento anticoagulante dovrebbe essere ispirata a un attento bilancio del rapporto rischi-benefici.

La terapia anticoagulante standard è basata sugli inibitori della vitamina K (warfarina, acenocumarolo), a dosaggio idoneo a mantenere l'INR fra 2 e 3. In alternativa possono essere somministrate EBPM, tenendo presente la loro maggiore maneggevolezza ma anche i loro potenziali limiti (potenziale rischio di osteoporosi, ripetute iniezioni s.c. e relativi effetti avversi, incertezze sul dosaggio in alcune categorie di pazienti.) Le EBPM sono di prima scelta nei pazienti con cancro attivo, specialmente in presenza di adenocarcinomi e/o localizzazione polmonare, intestinale, pancreatico. In questo caso dopo un mese di dosaggio a dosi terapeutiche, generalmente a dosi frazionate, si può proseguire il trattamento con circa 2/3 del dosaggio iniziale in un'unica somministrazione giornaliera (Lee, 2003). I nuovi anticoagulanti orali sono stati testati per una durata massima di terapia di circa due anni; d'altra parte anche per le EBPM le maggiori evidenze nell'uso esteso derivano, sono indirette. L'introduzione dei nuovi farmaci anticoagulanti potrebbe modificare gli attuali orientamenti sulla durata del trattamento, se i dati degli studi registrativi, che hanno mostrato globalmente maggiore sicurezza e maneggevolezza rispetto alla terapia anticoagulante standard, saranno confermati (Bauersachs, 2012). Recenti evidenze sull'efficacia e sicurezza delle statine e dell'acido acetilsalicilico nel ridurre le recidive tromboemboliche sono interessanti ma sembra prematuro formulare specifiche raccomandazioni sul loro eventuale uso nel trattamento esteso della TVP.

Tabella VIII.—*Profilo di rischio tromboembolico venoso basale.*

TVP	frequenza di recidive
secondaria a un fattore di rischio maggiore e transitorio (es. chirurgia maggiore, traumi importanti ecc.)	> 2%/anno 3% dopo 5 anni
secondaria a fattori di rischio minori transitori (es. trauma minore, terapia estrogenica, voli di lunga durata, gravidanza),	5%/anno 15% a 5 anni
idiopatica	fra il 5% e il 10% /anno 30% dopo 5-8 anni
difetto trombofilico maggiore	fra il 5% e il 10% /anno
due o più recidive	10%/anno
cancro attivo	15%/anno
presentazione clinica distale isolata	rischio circa dimezzato

BIBLIOGRAFIA

1. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, De Franciscis S, Gasbarro V. Linee Guida Collegio Italiano di Flebologia. Revisione 2013. Acta Phlebol 2013;14(Suppl. 1 al N. 2):1-160. Guidelines for the Diagnosis and Therapy of Diseases of the Veins and Lymphatic Disorders. Evidence-based report by the Italian College of Phlebology. Revision 2013. Intern. Angiology 2013; 24: 107-68.
2. Agus GB, Arpaia G, Bonadeo P, Camilli S, Di Mitri R, Gasbarro V, Zamboni P Linee guida flebolinfologiche SICVE-CIF, Revisione 2009: www.sicve.it.
3. Agus GB Chirurgia delle varici. Un osservatorio italiano. EDRA ED, Milano, 2006.
4. Agus GB, Bavera PM. EVLA per le varici. Outcomes terapeutici - Outcomes estetici. Med Estetica 2011; 35: 185-6.
5. Agus GB, Jawien A, Carelli F. Nautilus survey on chronic venous diseases. PanMinerva Med 2010; 52, (Suppl. 1 to No.2): 5-9.
6. 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.
7. 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.
8. Ali SM, Callam MJ. Results and significance of colour duplex assessment on the deep venous system in recurrent Varicose veins. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;34:97-101.
9. Allaf N, Welch M. Recurrent varicose veins: inadequate surgery remains a problem. Phlebology 2005;20:138-40.
10. Allegra C, Antignani PL, Bergan JJ, Carpentier PH, Coleridge-Smith P, Cornu-Thenard A et al. The "C" of CEAP: suggested definitions and refinements: an international union of phlebology conference of experts. J Vasc Surg 2003; 37: 129-31.
11. Amsler F, Willenberg T, Blättler W. In search of optimal compression therapy for venous leg ulcers: a meta-analysis of studies comparing diverse bandages with specifically designed stockings. J Vasc Surg, 2009. 50(3):668-74
12. Anchala PR, Wickman C, Chen R, Faundeen T, Pearce W et al.. Endovenous laser ablation as a treatment for postsurgical recurrent saphenous insufficiency. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010;33:983-8.
13. Andreozzi GM, Cordova RM, Scomparin A, Martini R, D'Eri A, Andreozzi F Quality of Life Working Group on Vascular Medicine of SIAPAV. Quality of life in chronic venous insufficiency. An Italian pilot study of the Triveneto Region. Int Angiol 2005; 24: 272-7.
14. Aremu MA, Mahendran B, Butcher W et al.. Prospective randomized controlled trial: Conventional versus powered phlebectomy. J Vasc Surg 2004; 39: 88-94.

15. Asciutto G, Asciutto KC, Mumme A, Geier B. Pelvic Venous Incompetence: Reflux Patterns and Treatment Results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38:381-386.
16. Asciutto G, Mumme A, Marpe B, Köster, Asciutto KC, Geier B. MR Venography in the detection of Pelvic Venous Congestion. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36:491-496.
17. Barros FS, Peres JMG, Zandonade E, Salles-Cunha SX, Monedero JL, Hilel ABS, Barbosa de Menezes AB, Barros DS. Evaluation of plevic vericose veins using color Doppler ultrasound: comparison of results obtained with ultrasound of the lower limbs, transvaginal ultrasound, and phlebography. *J Vasc Bras* 2010 9(2):15-23.
18. Belcaro G, Agus GB, Errichi BM, Cesarone MR, Ricci A et al. Gore external valve support for superficial saphenous vein incompetence: a 10-year, follow-up registry. *Panminerva Medica* 2011; 53 (3 Suppl 1):35-41.
19. Bergan JJ, Murray J, Greason K. Subfascial endoscopic perforator vein surgery: a preliminary report. *Ann Vasc Surg*. 1996; 10:211-9.
20. Bergan JJ, Schmid-Schönbein G, Coleridge Smith P, Nicolaides A, Boisseau M, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355:488-98.
21. 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.
22. Bhatti TS, Whitman B, HarradineK, Cooke SG, Heather BP, Earnshaw JJ. Causes of re-recurrence after polytetrafluoroethylene patch saphenoplasty for recurrent varicose veins. *Br J Surg* 2000;87:1356-60.
23. 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.
24. Biswas S, Clark A, Dhields DA Randomised clinical trial of the duration of compression therapy after varicose vein surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 631-7.
25. 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.
26. Blomgren L, Johansson G, Bergquist D. Randomized clinical trial of routine preoperative duplex imaging before varicose vein surgery *Br J Surg* 2005; 92: 688-94.
27. Blomgren L, Johansson G, Dahlberg-Akerman A, Thermaenius P, Bergqvist D. Changes in superficial and perforating vein reflux after varicose vein surgery. *J Vasc Surg*. 2005;42:315-20.
28. Blomgren L, Johansson G., Dahlberg-Akerman A., Norén A., Brundin C., Nordström E. and Bergqvist D. Recurrent varicose veins: Incidence, risk factors and groin anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;27:269-74.
29. Boisseau MR. Leukocyte involvement in the signs and symptoms of chronic venous disease. Perspectives for therapy. *Clin Hemorrhol Microcirc* 2007;37:277-90.
30. Bozzato S, Galli L, Ageno W. Thromboprophylaxis in surgical and medical patients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Apr;33(2):163- 75.
31. Bradbury AW, Bate G, Pang K, Darvall KA, Adam DJ. Ultrasound-guided foam sclerotherapy is a safe and clinically effective treatment for superficial venous reflux. *J Vasc Surg* 2010; 52: 939-45.
32. Breu FX, Guggenbichler S, Wollmann JC. 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy, 28 – 30 April 2006, Tegernsee, Germany. *Vasa* 2008; 37 Suppl 71: 1-32.
33. Briggs M, Nelson AE. Topical agents or dressing for pain in venous leg ulcers. *Cochrane on line*: apr 14 2010
34. Brizzio E, Amsler F, Lun B, Blättler W. Comparison of low-strength compression stockings with bandages for the treatment of recalcitrant venous ulcers. *J Vasc Surg*. 2010 Feb;51(2):410-6.
35. Brodersen JP. Catheter-assisted vein sclerotherapy: A new approach for sclerotherapy of the greater saphenous vein with a double-lumen balloon catheter. *Dermatol Surg* 2007; 33: 469-75.
36. Burnand KG, Wadoodi A. The physiology and hemodynamics of chronic venous insufficiency of the lower limb. In: Gloviczki P, editor. *Handbook of venous disorders*. 3rd ed. London, UK: Hod- der Arnold; 2009. p. 47-55.

37. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Eklof B, Allegra C, Partsch H et al. Nomenclature of the veins of the lower limbs: extensions, refinements, and clinical application. *J Vasc Surg*, 2005; 41: 719-24.
38. Caggiati A, Franceschini M. Stroke following endovenous laser treatment of varicose veins. *J Vasc Surg* 2010; 51: 218-20.
39. Caggiati A, Rosi C, Casini A, Cirenza M, Petrozza V, Acconcia MC, Zamboni P. Skin iron deposition characterises lipodermato-sclerosis and leg ulcer. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010 40(6):777- 82.
40. Camilli D, Camilli S. The external stretching valvuloplasty: a new technique for venous valve repair. *J Vasc Endovasc Surg* 2012; 19: 37-40.
41. 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.
42. Carandina S, Mari C, De Palma M, et al. Varicose vein stripping vs haemodynamic correction (CHIVA): a long term randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:230-237.
43. Cavezzi A, Izzo M. The sclerosant agents. In *The Vein Book* 2nd ed. J. Bergan, N. Bunke, USA, In Press.
44. Cavezzi A, Labropoulos N, Partsch H, Ricci S, et al.. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs. *UIP Consensus Document. Part II. Anatomy*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31, 288–299
45. Cavezzi A, Parsi K. Complications of foam sclerotherapy. *Phlebology* 2012; 27 Suppl 1: 46-51.
46. Cavezzi A, Tessari L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter versus direct injection. *Phlebology* 2009; 24: 247-51.
47. Ceulen RPM, Bullens-Goessens YIJM, Pi-Van De Venne SJA. Outcomes and side effects of duplex-guided sclerotherapy in the treatment of great saphenous veins with 1% versus 3% Polidocanol foam: Results of a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Dermatol Surg* 2007; 33: 276-81.
48. Chen C-H, Chiu C-S, Yang C-H. Ultrasound-Guided Foam Sclero- therapy for Treating Incompetent Great Saphenous Veins - Results of 5 Years of Analysis and Morphologic Evolvement Study. *Dermatol Surg* 2012; 38: 851-7.
49. CIF – SICVE 2009: Agus GB, Arpaia G, Bonadeo P, Camilli S, Di Mitri R, Gasbarro V, Zamboni P *Linee guida flebolinfologiche SICVE-CIF, Revisione 2009*:
50. CIF 2000: Agus GB, Allegra C, Arpaia G, Botta G, Gasbarro V, Genovese G, Mancini S et al.. *Linee Guida Diagnostico Terapeu- tiche delle malattie delle vene e dei linfatici. Rapporto basato sulla evidenza a cura del Collegio Italiano di Flebologia. Acta Phlebol* 2000; 1, Suppl. 1 to No. 1: I-IX, 1-69.
51. CIF 2005: Agus GB, Allegra C, Antignani PL, Arpaia G, Bianchini G, Bonadeo P, Botta G, Cataldi A, Gasbarro V, Genovese G, Geor- giev M, Mancini S, Stillo F *Guidelines for the Diagnosis and Therapy of Diseases of the Veins and Lymphatic Disorders. Evidence-based report by the Italian College of Phlebology. Revision 2005. Intern. Angiology* 2005; 24: 107-68.
52. Coleridge Smith P: Sclerotherapy and foam sclerotherapy for varicose veins. *Phlebology* 2009; 24: 260-9.
53. Coleridge Smith P. Chronic Venous Disease Treated by Ultrasound Guided Foam Sclerotherapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32 :577-83.
54. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaidis, A, Cavezzi A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs - UIP consensus document. Part I. Basic principles. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 83-92.
55. 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.
56. Contini M, Pacini S, Ibba-Manneschi L, Boddi V, Ruggiero R et al. Modification of plasma glycosaminoglycans in long distance runners. *Br J Sports Med* 2004; 38: 134-7.
57. Cornu-Thenard A, Boivin P, Carpentier PH, Courtet F, Ngo P. Superimposed elastic stockings: pressure measurements. *Dermatol Surg*. 2007;33:269-75
58. 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.
59. Creton D. Surgery for recurrent saphenofemoral incompetence using expanded polytetrafluoroethylene patch interposition in front of the femoral vein: long-term outcome in 119 extremities. *Phlebology* 2002;

16:93-7.

60. Cullum N, Al-Kurdi D, Sally EM. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. Cochrane on line: June 16 2010.
61. 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.
62. d'Archembeau O, Maes M, De Schepper AM. The pelvic congestion syndrome: Role of The "Nutcracker phenomenon" and results of Endovascular Treatment. 2004; *JBR-BTR*. 87:1-8.
63. Darmas B. Should incompetent perforating veins surgery be a part of the surgical management of venous ulceration? *Surgeon* 2009;7, 4: 238-242.
64. 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.
65. De Maeseneer M, Pichot O, Cavezzi A, Earnshaw J, van Rij A et al. Duplex Ultrasound Investigation of the Veins of the Lower Limbs after Treatment for Varicose Veins. *UIP Consensus Document*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: 89-102.
66. De Maeseneer M.G. The role of postoperative neovascularisation in recurrence of varicose veins: from historical background to today's evidence. *Acta Chirurgica Belgica* 2004; 104:281-7.
67. De Maeseneer MG, Giuliani DR, Van Schil PE, De Hert SG. Can interposition of a silicone implant after sapheno-femoral ligation prevent recurrent varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24:445-9.
68. De Maeseneer MG, Tielliu IF, Van Schil PE, De Hert SG, Eyskens EJ. Clinical relevance of neovascularization on duplex ultrasound in long term follow up after varicose vein operation. *Phlebology* 1999; 14:118-22.
69. De Maeseneer MG, Vandenbroeck CP, Van Schil PE. Silicone patch saphenoplasty to prevent repeat recurrence after surgery to treat recurrent saphenofemoral incompetence: Long-term follow-up study *J Vasc Surg* 2004; 40:98-105.
70. Disselhoff BC, der Kinderen DJ, Kelder JC, Moll FL. Five-year results of a randomised clinical trial of endovenous laser ablation of the great saphenous vein with and without ligation of the saphenofemoral junction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 41:685-90.
71. Doganci S, Demirkilic U. Comparison of 980 nm laser and bare-tip fibre with 1470 nm laser and radial fibre in the treatment of great saphenous vein varicosities: a prospective randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010; 40:254-9.
72. Dwerryhouse S, Davies B, Harradine K, Earnshaw JJ. Stripping the long saphenous vein reduces the rate of reoperation for recurrent varicose veins. *J Vasc Surg* 1999; 29:589-92.
73. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005;111:2398-409
74. Eklöf B, Perrin M, Delis K, Rutherford R, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM Transatlantic Interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49:498-501.
75. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ et al.. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248-52.
76. El Wajeh Y, Giannoukas CJ, Juvarna SK, Chan P. Saphenofemoral venous channels associated with recurrent varicose veins are not neovascular. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28:590-4.
77. Eriksson I, Almgren B. Surgical reconstruction of incompetent deep vein valves. *Up J Med Sci* 1988; 93:139-43.
78. Evans CJ, Fowkes FGR, Ruckley CV, Lee AJ Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53:149-53.
79. Fischer R, Chandler JG, Stenger D, Puhan MA, De Maeseneer MG, Schimmelpfennig L. Patients characteristics and physician-determined variables affecting saphenofemoral reflux recurrence after ligation and stripping of great saphenous vein. *J Vasc Surg* 2006; 43:81-7.
80. Flemming K, Cullum NA. Laser therapy for venous leg ulcers. *Cochrane Issue* 4, 2008.
81. Forlee MV, Grouden M, Moore DJ, Shanik G. Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy. *J Vasc Surg* 2006; 43: 162-4.

82. Frings N, Nelle A, Tran Ph, Fischer R, Krug W. Reduction of neoreflux after correctly performed ligation of the saphenofemoral junction. A randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28:246-52.
83. Frullini A, Cavezzi A. Sclerosing foam in the treatment of varicose veins and telangiectases: History and analysis of safety and complications. *Dermatol Surg* 2002; 28:11-5.
84. 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.
85. Fusco A *Flebologia e posturologia*. Ortho, Ermes Ed, Milano 2000
86. Galeandro AI, Quistelli G, Scicchitano P, Gesualdo M, Zito AP et al. Doppler ultrasound venous mapping of the lower limbs. *Vasc Health and Risk Management* 2012; 8: 1-6.
87. 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.
88. Giannas J, Bayat A, Watson SJ Common peroneal nerve injury during varicose vein operations. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 443-5.
89. Gibbs PJ, Foy DM, Darke SG. Reoperation for recurrent saphenofemoral incompetence: a prospective randomised trial using a reflected flap of pectineus fascia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18:494-8.
90. Gillet Jean-Luc. European and American guidelines on primary chronic venous disease: what's new? *Medicographia* 2011; 33:285- 291
91. Gillet JL, Donnet A, Lausecker M, Guedes JM, Guex JJ, Lehmann P: Pathophysiology of visual disturbances occurring after foam sclerotherapy. *Phlebology* 2010; 25: 261-6.
92. Gillet JL, Guedes JM, Guex JJ et al.. Side effects and complications of foam sclerotherapy of the great and small saphenous veins: a controlled multicentre prospective study including 1025 patients. *Phlebology* 2009; 24; 131-8.
93. Gillet JL. Neurological complications of foam sclerotherapy: fears and reality. *Phlebology* 2011; 26: 277-9.
94. Glass GM. Prevention of saphenofemoral and sapheno popliteal recurrence of varicose veins by forming a partition to contain neo-vascularisation. *Phlebology* 1998;18:494-8.
95. Gloviczki P, Bergan JJ, Menawat SS, Hobson RW 2nd, Kistner RL et al.. Safety, feasibility, and early efficacy of subfascial endoscopic perforator surgery: a preliminary report from the North American registry. *J Vasc Surg.* 1997; 25:94-105.
96. Gloviczki P, Bergan JJ, Rhodes JM, Canton LG, Harmsen S, Ilstrup DM. Mid-term results of endoscopic perforator vein interruption for chronic venous insufficiency: lessons learned from the North American subfascial endoscopic perforator surgery registry. The North American Study Group *J Vasc Surg.* 1999; 29:489-502.
97. 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.
98. 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-48 S.
99. Gloviczki P, Gloviczki ML. Guidelines for the management of varicose veins. *Phlebology.* 2012 Mar; 27 Suppl 1:2-9.
100. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335: 83-87
101. Gohel MS, Epstein DM, Davies AH. Cost-effectiveness of traditional and endovenous treatments for varicose veins. *Br J Surg.* 2010; 97:1815-23.
102. Goldman MP, Sadick NS, Weiss RA. Cutaneous necrosis, telangiectatic matting and hyperpigmentation following sclerotherapy: etiology, prevention and treatment. *Dermatol Surg* 1995; 21:19-29.
103. Goldman MP. My sclerotherapy technique for teleangiectasia and reticular vein. *Dermatol Surg* 2010; 36 (Suppl.2):1040-5.

104. Gualtierotti R La riabilitazione flebologica e linfologica: il termalismo. *Flebologia* 1992; 3: 37.
105. Guarnera G Combined superficial and deep vein reflux in venous ulcers: operative strategy. *EWMA Journal* 2009; 9: 40-3
106. Guex JJ, Allaert F-A, Gillet J-L. Immediate and midterm complications of sclerotherapy: Report of a prospective multicenter registry of 12,173 sclerotherapy sessions. *Dermatol Surg* 2005; 31: 123-8.
107. Guex JJ, Schliephake DE, Otto J, Mako S, Allaert FA .The French polidocanol study on long-term side effects: a survey covering 3,357 patient years. *Dermatol Surg* 2010; 36 (Suppl.2):993-1003.
108. Guex JJ. Complications of sclerotherapy: an update. *Dermatol Surg* 2010; 36: 1056-63.
109. Hamdan A. Management of varicose veins and venous insufficiency. *JAMA* 2012 Dec 26; 308(24): 2612-21.
110. Hamel-Desnos C et al.. Comparison of 1% and 3% polidocanol foam in ultrasound guided sclerotherapy of the great saphenous vein: a randomized, double-blind trial with 2 year-follow-up. The 3/1study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34:723-9.
111. Hamel-Desnos C, Allaert FA. Liquid versus foam sclerotherapy. *Phlebology* 2009; 24:240-6.
112. Hamel-Desnos C, Desnos P, Ferré B, Le Querrec A. In vivo biological effects of foam sclerotherapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42:238-45.
113. Hamel-Desnos C, Ouvry P, Benigni JP, Boitelle G, Schadeck M, Desnos P, Allaert FA. Comparison of 1% and 3% Polidocanol Foam in Ultrasound Guided Sclerotherapy of the Great Saphenous Vein: A Randomised, Double-Blind Trial with 2 Year-Follow-up. "The 3/1 Study". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 723-9.
114. Hamel-Desnos C; Guias BJ, Desnos PR, Mesgard A. Foam sclerotherapy of the saphenous veins. Randomised controlled trial with or without compression. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010; 39: 500-7.
115. Hamel-Desnos CM, Gillet J-L, Desnos PR, Allaert FA. Sclerotherapy of varicose veins in patients with documented thrombophilia: a prospective controlled randomized study of 105 cases. *Phlebology* 2009; 24: 176-82.
116. Hartmann BR, Drews B et al. Physical therapy improves venous hemodynamics in cases of primary varicosity: results of controlled study. *Vasc Surg* 1997; 48:157-62.
117. Hauer G. Endoscopic subfascial discussion of perforating veins - preliminary report. *Vasa* 1985; 14:59-61.
118. Hayden A, Holdsworth J. Complications following re-exploration of the groin for recurrent varicose veins. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83:272-3.
119. Hesse G, Breu FX, Kuschmann A, Hartmann K, Salomon N. Sclerotherapy using air- or CO2-O2-foam: Post-approval study. *Phlebologie* 2012; 41: 77-88.
120. Hexsel DM, Siega C, Schilling-Souza J, Porto MD, Rodrigues TC A bipolar radiofrequency, infrared, vacuum and mechanical massage device for treatment of cellulite: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther*. 2011 Dec; 13(6):297-302.
121. Hinchliffe RJ, Uhbi J, Beech A, EllisonJ, Braithwaite. A prospective randomized controlled trial of VNUS Closure versus surgery for the treatment of recurrent long saphenous varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31:212-8.
122. Hingorani AP, Ascher E, Marks N, Shiferson A, Patel N, Gopal K, Jacob T. Predictive factors of success following radio-frequency st- ylet (RFS) ablation of incompetent perforating veins (IPV). *J Vasc Surg*. 2009; 50:844-8.
123. Izzo M Incidenti e complicazioni della scleroterapia. In Mariani F, Mancini S. eds, *Scleroterapia* (II ed), Min Medica Ed, Torino 2006: 167-71.
124. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF Study. *Angiology* 2002; 53:245-56.
125. Jia X, Mowatt G, Burr JM, Cassar K, Cooke J, Fraser C . Systematic review of foam sclerotherapy for varicose veins. *Br J Surg*. 2007; 94: 925–936
126. Jones L, Braithwaite BD, Selwyn D, Cooke S, Earnshaw JJ. Neo-vascularisation is the principal cause of varicose vein recurrence: results of a randomised trial of stripping the long saphenous vein. *Eur J Vasc*

Endovasc Surg 1996;12:442-45.

127. Kakkos SK, Bountouroglou DG, Azzam M, Kalodiki E, Daskalo- poulos M, Geroulakos G. Effectiveness and Safety of Ultrasound- Guided Foam Sclerotherapy for Recurrent Varicose Veins: Immediate Results. *Journal of Endovascular Therapy* 2006; 13: 357-64.
128. Kalman PG et al. Consequences of groin lymphatic fistulae after vascular reconstruction. *Vasc Surg* 25:210, 1991.
129. Kan YM, Delis KT Hemodynamic effect of supervised calf muscle exercise in patients with venous leg ulceration: a prospective controlled study. *Arch Surg* 2001; 136: 1364-9.
130. Kaplan RM, Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Fronck A. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego Population Study. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1047-53.
131. Keller A, Müller ML, Calow T, Kern IK, Schumann H. Bandage pressure measurement and training: simple interventions to improve efficacy in compression bandaging. *Int Wound J*. 2009 Oct; 6(5):324-30.
132. Kern P, Ramelet A-A, Wutschert R, Bounameaux H, Hayoz D. Single blind randomized study comparing chromated glycerin, polidocanol solution and polidocanol foam for treatment of telangiectatic leg veins. *Dermatol Surg* 2004; 30: 367-72.
133. 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.
134. Kianifard B, Holdstock J, Allen C, Smith C, Price B, Whiteley MS. Randomized clinical trial of the effect of adding subfascial endoscopic perforator surgery to standard great saphenous vein stripping. *Br J Surg*. 2007;94:1075-80.
135. Kölbel T, Hinchliffe RJ, Lindbal B. Catheter-directed foam sclerotherapy of axial saphenous reflux. Early results. *Phlebology* 2007; 22: 219-22.
136. Konthotannis D, Di Mitri R, Ferrari Ruffino S et al. for the IEWG Group. Endovenous thermal ablation. Standardization of laser energy: literature review and personal experience. *Int Angiol* 2007; 26: 183-8.
137. Konthotannis D, Di Mitri R, Labropoulos et al. (IEWG). Endovenous laser treatment of the small saphenous vein. *J Vasc Surg* 2009; 49: 973-9.
138. Korn P, Patel ST, Heller JA, Deitch JS, Krishnasastri KV, Bush HL et al. Why insurers should reimburse for compression stockings in patients with chronic venous stasis. *J Vasc Surg* 2002; 35: 950-7.
139. 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
140. Kundu S, Lurie F, Millward SF, Padberg FJr, Vedantham S et al.. Recommended reporting standards for endovenous ablation for the treatment of venous insufficiency; joint statement of the American Venous Forum and Society of Interventional Radiology. *J Vasc Surg* 2007; 46: 582-9.
141. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS et al. Definition of venous reflux in lower-extremity veins. *J Vasc Surg* 2003; 38: 793-8.
142. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS, Mansour MA, Baker WH. Nonsaphenous superficial vein reflux. *J Vasc Surg*. 2001; 34(5):872-7
143. Labropoulos N, Wang ED, Lanier ST, Khan SU. Factors associated with poor healing and recurrence of venous ulceration. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Jan;129(1):179-86
144. 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.
145. Launois R, Mansilha A, Jantet G. International psychometric of the chronic venous disease quality of life questionnaire. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40:783-789.
146. Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, Bianchini G, Burrow P, Glocivzki P, Huang, Y, Laredo J, Loose D, Mattassi R, Parsi K, Shortell C, Stillo F, , Villavicencio L, Rosenblatt M, Zamboni P: Diagnosis and treatment of venous malformation. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): Updated-2013. *Int Angiol*.
147. Lee BB, Bergan J, Glocivzky P, Laredo J, Loose DA, Mattassi R, Parsi K, Villavicencio JL. Zamboni P.:

Diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009 *Int Angiol* (2009) 28: 434 – 51

148. Lehtola A, Oinonen A, Sugano N, Albäck A, Lepäntalo M. Deep venous reconstructions: long-term outcome in patients with primary or post- thrombotic deep venous incompetence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35:487-93.
149. Leopardi D, Hoggan BL, Fitridge RA, Woodruff PW, Maddern GJ. Systematic review of treatments for varicose veins. *Ann Vasc Surg* 2009; 23:264-76.
150. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg* 2009; 96:1231-42.
151. Linton RR. The communicating veins of the lower leg and the operative technic for their ligation. *Ann Surg.* 1938; 107:582-93.
152. Luebke T, Brunkwall J Meta-analysis of subfascial endoscopic perforator vein surgery (SEPS) for chronic venous insufficiency. *Phlebology* 2009; 24: 8-16
153. 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.
154. Luebke T, Brunkwall J. Meta-analysis of subfascial endoscopic perforator vein surgery (SEPS) for chronic venous insufficiency. *Phlebology.* 2009; 24:8-16.
155. Lugli M, Guerzoni S, Garofalo M, Smedile G, Maleti O. Neovalve construction in deep venous incompetence. *J Vasc Surg* 2009; 49: 156-62.
156. 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.
157. Lurie F, Kistner RL, Eklof B, Tsukamoto JK. Prevention of air travel-related deep venous thrombosis with mechanical devices: Active foot movements produce similar hemodynamics effects. *J Vasc Surg* 2006; 44: 889-91.
158. Magi G, Agus GB, Antonelli P et al. Long-term results of endovenous laser treatment of saphenous and perforators reflux in cases of venous leg ulcers. *Acta Phlebol* 2009;10:17-22
159. Maleti O, Lugli M. Neovalve construction in postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2006; 43: 794-9.
160. 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.
161. Mariani F, Bucalossi M Selective crosssectomy of the great saphenous vein: results at five years. *Acta Phlebol* 2008; 9: 5-10.
162. Mariani F, Marone EM, Gasbarro V, MD, Bucalossi M, Spelta S et al.. Multicenter randomized trial comparing compression with elastic stocking versus bandage after surgery for varicose veins. *J Vasc Surg* 2011; 53: 115-22.
163. Mariani F, Mattaliano V, Mosti G, Gasbarro V, Bucalossi M, Blättler W, Amsler F, Mancini St. The treatment of venous leg ulcers with a specifically designed compression stocking kit. Comparison with bandaging. *Phlebologie* 2008; 37:191-197.
164. Marrocco CJ, Atkins MD, Bohannon WT et al. Endovenous ablation for the treatment of chronic venous insufficiency and venous ulcerations. *World J Surg* 2010; 34:2299-304.
165. 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.
166. 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.
167. Meissner MH, Gloviczki P, Bergan J, Kistner RL, Morrison N, Pannier F, et al.. Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2007; 46(Suppl. S):54S-67S.
168. Mekako AI, Hatfield J, Bryce J, Lee D, McCollum PT, Chetter I. A nonrandomised controlled trial of endovenous laser therapy and surgery in the treatment of varicose veins. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 451-7.
169. Melliére D, Desgrange P, Allaire E, Becquemin J-P Long-term results of venous bypass for lower

- extremity arteries with selective short segment prosthetic reinforcement of varicose dilatations. *Ann Vasc Surg* 2007; 21: 45-9.
170. 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.
 171. Moffatt C, Kommala D, Dourdin N, Choe Y. Venous leg ulcers: patient concordance with compression therapy and its impact on healing and prevention of recurrence. *Int Wound J*. 2009 Oct; 6(5):386-93. Review
 172. Morrison C, Dalsing MC Signs and symptoms of saphenous nerve injury after greater saphenous vein stripping: prevalence, severity, and relevance for modern practice. *J Vasc Surg* 2003; 38: 886-90.
 173. Morrison N, Cavezzi A, Bergan J, Partsch H. Regarding "stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy". *J Vasc Surg* 2006; 44: 224-5.
 174. Morrison N, Neuhardt DL, Rogers CR, McEown J, Morrison T, Johnson E, Salles-Cunha SX. Comparisons of side effects using air and carbon dioxide foam for endovenous chemical ablation. *J Vasc Surg* 2008; 47: 830-6.
 175. Morrison N, Neuhardt DL, Rogers CR, McEown J, Morrison T, Johnson E, Salles-Cunha SX. Incidence of Side Effects Using Carbon Dioxide Oxygen Foam for Chemical Ablation of Superficial Veins of the Lower Extremity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 407-13.
 176. Mosti G, Crespi A, Mattaliano V. Comparison Between a New, Two-component Compression System With Zinc Paste Bandages for Leg Ulcer Healing: A Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial Monitoring Sub-bandage Pressures. *WOUNDS* 2011;23(5):126–134
 177. Mosti G, Iabichella ML, Partsch H. Compression therapy in mixed ulcers increases venous output and arterial perfusion. *JVS* 2012 Jan;55(1):122-8
 178. Murad MH, Coto-Yglesias F, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Duggirala MK, Erwin PJ, Montori VM, Glociczki P. A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. *J Vasc Surg*. 2011; 53(5 Suppl):49S-65S.
 179. Myers KA, Jolley D, Clough A, Kirwan J. Outcome of Ultrasound-guided Sclerotherapy for Varicose Veins: Medium-term Results Assessed by Ultrasound Surveillance. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33, 116-21.
 180. Myers KA, Jolley D. Factors Affecting the Risk of Deep Venous Occlusion after Ultrasound-guided Sclerotherapy for Varicose Vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 602-5.
 181. Neglen P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg*. 2007;46:979-90.
 182. Neglen P, Raju S. Intravascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein. *J Vasc Surg* 2002; 35: 694-700
 183. Nelson EA, Bell-Syer SE. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;8: CD002303. Review.
 184. Nelson EA, Harper DR, Prescott RJ, Gibson B, Brown D, Ruckley CV. Prevention of recurrence of venous ulceration: randomized controlled trial of class 2 and class 3 elastic compression. *J Vasc Surg* 2006; 44:803-8
 185. 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.
 186. Nelzén O. Prospective study of safety, patient satisfaction and leg ulcer healing following saphenous and subfascial endoscopic perforator surgery. *Br J Surg*. 2000; 87:86-91.
 187. Nesbitt C, Eifell RK, Coyne P, Badri H, Bhattacharya V, Stansby G. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus conventional surgery for great saphenous vein varices. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5; (10).
 188. Neumann MH. Minimally invasive techniques in the treatment of saphenous varicose veins. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60:110-9.

189. Neumann MHA: Compression therapy with medical elastic stockings for venous diseases. *Dermatol.Surg.* 1998; 24:765-770.
190. Nicholson T, Basile A. Pelvic Congestion Syndrome, Who Should We Treat and How? *Tech Vasc Interventional Rad* 2006; 9:19-23.
191. Nicolaidis A, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Carpentier P, et al.. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008;27:1-59
192. Nicolaidis AN, Abenhaim L, Åkeson H et al. Consensus Statement-The investigation of chronic venous insufficiency. *Circulation* 2000; 102, n. 20: 1-38.
193. Nikolovska S, Arsovski A, Damevska K, Gocev G, Pavlova L. Evaluation of two different intermittent pneumatic compression cycle settings in the healing of venous ulcers: a randomized trial. *Med Sci Monit* 2005;11:CR337-43
194. Nishibe T, Kudo F, Flores J, Miyazaki K, Yasuda K. Femoral vein valve repair with angioscopy-assisted anterior valve sinus plication. Early results. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42:529-35.
195. 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.
196. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Brar R, Moxey P, Black SA, Thompson MM, Loftus IM. A prospective double-blind randomized controlled trial of radiofrequency versus laser treatment of the great saphenous vein in patients with varicose veins. *Ann Surg.* 2011 Dec; 254(6):876-81.
197. 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.
198. O'Donnell TF, Lau J. A systematic review of randomized controlled trials of wound dressings for chronic venous ulcers. *J Vasc Surg* 2006; 44: 118-25.
199. 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: 111-24.
200. O'Hare JL, Stephens J, Parkin D, Earnshaw JJ. Randomized clinical trial of different bandage regimens after foam sclerotherapy for varicose veins. *Br J Surg.* 2010 May; 97(5):650-6.
201. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. October 14, 2008
202. O'Donnell jr TF. The present status of surgery of the superficial venous system in the management of venous ulcer and the evidence for the role of perforator interruption. *J Vasc Surg* 2008; 48: 1044-1052.
203. O'Hare JL, Parkin D, Vandenbroeck CP, Earnshaw JJ. Mid term results of ultrasound guided foam sclerotherapy for complicated and uncomplicated varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36:109-13.
204. 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.
205. Ouvry P, Allaert FA, Desnos P, Hamel-Desnos C. Efficacy of Polidocanol Foam versus Liquid in Sclerotherapy of the Great Saphenous Vein: A Multicenter Randomised Controlled Trial with a 2-year Follow-up. *Eur J Vasc Surg* 2008; 36: 366-70.
206. 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
207. Palm MD, Guiha IC, Goldman MP. Foam sclerotherapy for reticular veins and non troncular veins of legs: a retrospective review of outcomes and adverse effects. *Dermatol Surg* 2010; 36:1026-33.
208. Pandey V, Wolfe JHN, Moorty K, Munz Y, Jackson MJ, Darzi AW Technical skills continue to improve beyond surgical training. *J Vasc Surg* 2006; 43: 539-45.
209. Pang KH, Bate GR, Darvall KAL, Adam DJ, Bradbury AW. Healing and recurrence rates following ultrasound guided foam sclerotherapy of superficial venous reflux in patients with chronic venous ulceration. *Eur J Vasc endovasc Surg* 2010; 40: 790-5.

210. Pannier F, Rabe E, Rits J, Kadiss A, Maurins U. Endovenous laser ablation of great saphenous veins using a 1470 nm diode laser and the radial fibre follow-up after six months. *Phlebology*. 2011; 26:35-9.
211. Parés JO, Juan J, Tellez R et al. Varicose Vein Surgery Stripping Versus the CHIVA Method: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2010; 251: 624-31.
212. Parsi K. Paradoxical embolism, stroke and sclerotherapy. *Phlebology* 2012; 27: 147-67.
213. Parsi K. Venous gas embolism during foam sclerotherapy of saphenous veins despite recommended treatment modifications *Phlebology* 2011; 26: 140-7.
214. Partsch H, Flour M, Coleridge Smith P, Benigni JP, Cornu-Thénard A, Delis K, Gniadecka M, Mariani F, Mosti G, Neumann HAM, Rabe E, Schuren J, Uhl JF. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease. Consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspice of the IUP. *Int. Angiol*. 2008;27,3,193-219
215. Passariello F. Sclerosing foam and patent foramen ovale. The final report. In: Word Congress of the International Union of Phlebology; 2007 Jun 18-20; Kyoto, Japan. *Int Angiol* 2007; 26: 87.
216. Peden E, Lumsden A. Radiofrequency ablation of incompetent perforator veins. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2007; 19:73-7.
217. Perrin M, Guex JJ, Ruckley CV, dePalma RG, Royle P and the RE-VAS group. Recurrent varices after surgery (REVAS), a consensus document. *Cardiovascular Surgery* 2000; 8:233-45.
218. Perrin M. Reconstructive surgery for deep venous reflux. A report on 144 cases. *Cardiovasc Surg* 2000; 8:246-55.
219. 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.
220. Powers JG, Phillips TJ Sporty Compression Stocks: To Wear or Not to Wear? *Arch Dermatol* 2012; 148: 656-7.
221. Proebstle TM, Alm J, Göckeritz O, Wenzel C, Noppeney T, Lebard C, Pichot O, Sessa C, Creton D European Closure Fast Clinical Study Group. Three-year European follow-up of endovenous radiofrequency-powered segmental thermal ablation of the great saphenous vein with or without treatment of calf varicosities. *J Vasc Surg* 2011; 54:146-52.
222. Proebstle TM, Herdemann S. Early results and feasibility of incompetent perforator vein ablation by endovenous laser treatment. *Dermatol Surg*. 2007; 33:162-8.
223. Proebstle TM, Vago B, Alm J, Göckeritz O, Lebard C, Pichot O. Treatment of the incompetent great saphenous vein by endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation: first clinical experience. *J Vasc Surg*. 2008; 47:151-156.
224. Rabe E, Otto J, Schliephake D, Pannier F. Efficacy and Safety of Great Saphenous Vein Sclerotherapy Using Standardised Polidocanol Foam (ESAF): A Randomised Controlled Multicentre Clinical Trial. *Eur J Endovasc Vasc Surg* 2008; 35: 238-45.
225. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology* 2008; 23:85-98.
226. Raj TB, Makin GS: A random controlled trial of two forms of compression bandaging in outpatient sclerotherapy of varicose veins. *J.Surg.Res*. 1981, 31, 440.
227. Raju S, Darcey R, Neglén P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *J Vasc Surg*. 2010; 51:401-8.
228. 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
229. Rao J, Wildemore JK, Goldman MP. Double-blind prospective comparative trial between foamed and liquid polidocanol and sodium tetradecylsulphate in the treatment of varicose and teleangiectatic leg veins. *Dermatol Surg* 2005; 31:631-5.
230. 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.

231. Rathbun S, Norris A, Stoner J. Efficacy and safety of endovenous foam sclerotherapy: meta-analysis for treatment of venous disorders. *Phlebology*. 2012; 27: 105-17.
232. Reich-Schupke S, Murmann F, Altmeyer P. Quality of life and patient's view of compression therapy. *Int Angiol* 2009; 28; 385-93.
233. Rhodes JM, Gloviczki P, Canton L, Heaser TV, Rooke TW. Endoscopic perforator vein division with ablation of superficial reflux improves venous hemodynamics. *J Vasc Surg*. 1998; 28:839-47.
234. Roka F, Binder M, Bohler-Sommeregge K. Mid-term recurrence rate of incompetent perforating veins after combined superficial vein surgery and subfascial endoscopic perforating vein surgery. *J Vasc Surg*. 2006; 44:359-63.
235. Rosales A, Slagsvold CE, Kroese AJ, Strandén E, Risum O, Jorgensen JJ. External venous valvuloplasty (EVVP) in patients with primary chronic venous insufficiency (PVCI). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32:570-6.
236. Rudström H, Björck M, Bergqvist D. Iatrogenic vascular injuries in varicose vein surgery: a systematic review. *World J Surg* 2007; 31: 228-33.
237. 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
238. Sachdev M, Hameed S, Mysore V. Nonablative lasers and nonlaser systems in dermatology: current status. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011 May-Jun; 77(3):380-8.
239. Sadick NS. Choosing the appropriate sclerosing concentration for vessel diameter. *Dermatol Surg* 2010; 36(Suppl.2):982.
240. Sam RC, Silverman SH, Bradbury A. Review. Incidence of saphenous nerve injury. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 113-20.
241. Sarvananthan T, Shepherd AC, Willenberg T, Davies AH: Neurological complications of sclerotherapy for varicose veins. *J Vasc Surg* 2012; 55: 243-51.
242. Schuller-Petroviß S, Pavloviß MD, Neuhold N, Brunner F, Wölckart G. Subcutaneous injection of liquid and foamed polidocanol: extravasation is not responsible for skin necrosis during reticular and spider vein sclerotherapy. *J Eu Acad Dermatol Venerol* 2011; 25:983-6.
243. Schwarz T, von Hodenberg E, Furtwängler C, Rastan A, Zeller T, Neumann FJ. Endovenous laser ablation of varicose veins with the 1470-nm diode laser. *J Vasc Surg*. 2010; 51:1474-8.
244. Serra R, Buffone G, de Franciscis A, Mastrangelo D, Vitagliano T, Greco M and de Franciscis S. Skin grafting followed by low-molecular-weight heparin long-term therapy in chronic venous leg ulcers. *Ann Vasc Surg*. 2012 Feb; 26(2):190-7.
245. Serra R, Buffone GL, deFranciscis A, Mastrangelo D, Molinari V, Montemurro R, deFranciscis S. A Genetic Study of Chronic Venous Insufficiency. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 636-42.
246. Shadid N, Ceulen R, Nelemans P, Dirksen C, Veraart J, Schurink GW, van Neer P, Vd Kley J, de Haan E, Sommer A. Randomized clinical trial of ultrasound-guided foam sclerotherapy versus surgery for the incompetent great saphenous vein. *Br J Surg*. 2012; 99: 1062-70.
247. Shingler S, Robertson L, Boghossian S, Stewart M. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11.
248. Sottirai VS. Current surgical approaches to venous hypertension and valvular reflux. *Int J Angiol* 1996; 5:49-54.
249. Spreafico G, Kabnick L, Berland TL, Cayne NS, Maldonado TS et al. Laser saphenous ablations in more than 1,000 limbs with long-term duplex examination follow-up. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 71-78.
250. Spreafico G, Piccioli A, Bernardi E, Giraldi E, Pavei P, Borgoni R, Ferrini M, Baccaglini U. Six-year follow-up of endovenous laser ablation for great saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis* 2013; 1:20-5.
251. Stenger D, Hartmann M. High ligation and vein stripping. The classic procedure. *Hautarzt* 2012; 63: 616-21.
252. Stick C, Jaeger H, Witzleb E. Measurements of volume changes and venous pressure in the human

- lower leg during walking and running. *J Appl Physiol* 1992; 72: 2063-8.
253. 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.
254. Swanton S, Reginald P. Medical management of chronic pelvic pain: the evidence. *Reviews in Gynaecological practice* 2004. 4 (1):65-70.
255. Taheri SA, Heffner R, Bodd T, Pollack LH. Five years experience with vein valve transplant. *World J Surg* 1986; 10:935-7.
256. Tawes RL, Barron ML, Coello AA, Joyce DH, Kolvenbach R. Optimal therapy for advanced chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 2003; 37:545-51.
257. Teitelbaum SA, Burns JL, Kubota J, Matsuda H, Otto MJ, et al. Noninvasive body contouring by focused ultrasound: safety and efficacy of the Contour I device in a multicenter, controlled, clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120(3):779-89.
258. Tenbrook JA Jr, Iafrati MD, O'donnell TF Jr, Wolf MP, Hoffman SN et al.. Systematic review of outcomes after surgical management of venous disease incorporating subfascial endoscopic perforator surgery. *Vasc Surg.* 2004; 39:583-9
259. Tesmann JP, Thierbach H, Dietrich A, Grimme H, Vogt T, Rass K. Radiofrequency induced thermotherapy (RFITT) of varicose veins compared to endovenous laser treatment (EVLT): a non-randomized prospective study concentrating on occlusion rates, side-effects and clinical outcome. *Eur J Dermatol.* 2011 Nov-Dec; 21(6):945-51.
260. Tessari L, Cavezzi A, Frullini A. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg.* 2001; 27: 58-60.
261. Theodorou SJ, Martin WJ. Laser Lipolysis With 924- and 975-nm Laser Diodes in the Lower Extremities. *Aesthetic Plast Surg.* 2013 Feb 13.
262. 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.
263. Uncu H. Sclerotherapy: A study comparing polidocanol in foam and liquid form. *Phlebology* 2010; 25: 44-9.
264. 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.
265. van Groenendael L, van der Vliet A, Flinkenflögel L, Roovers EA, van Sterkenburg SMM, Reijnen MMPJ. Treatment of recurrent varicose veins of the gréât saphenous vein by conventional surgery and endovenous laser. *J Vasc Surg* 2009; 50:1106-13.
266. van Korlaar I, Vossen C, Rosendaal F, Cameron L, Bovill E, Kaptein A Quality of life in venous disease. *Thromb Haemost* 2003; 90: 27-35.
267. Van Neer P, Kessels FG, Estourgie RJ, de Haan EF, Neumann MA, Veraart JC. Persistent reflux below the knee after stripping of the great saphenous vein. *J Vasc Surg.* 2009; 50:831-4.
268. van Rij AM, Chai J, Hill GB, Christie RA Incidence of deep vein thrombosis after varicose vein surgery. *Br J Surg* 2004; 91: 1582-5.
269. Van Rij AM, Hill G, Gray C, Christie R, Macfarlane J, Thomson I. A prospective study of the fate of venous leg perforators after varicose vein surgery. *J Vasc Surg.* 2005; 42:1156-62.
270. van Rij AM, Jiang P, Solomon C, Christie RA, Hill GB. Recurrence after varicose vein surgery: A prospective long-term clinical study with duplex ultrasound scanning and air plethysmography. *J Vasc Surg* 2003; 38: 935-43. van Rij AM, Jones, GT, Hill GB, Jiang P.
271. Neovascularization and recurrent varicose veins: more histologic and ultrasound evidence. *J Vasc Surg* 2004; 40: 296-302.
272. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA et al. Revision of the venous clinical severity score: venous outco- mes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1387-96.
273. 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

274. Wittens CH, Pierik RG, van Urk H. The surgical treatment of incompetent perforating veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995; 9:19- 23.
275. Wood JJ, Chant H, Laugharne M et al.. A prospective study of cutaneous nerve injury following long saphenous vein surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 654-8
276. Wright D, Gobin JP, Bradbury AW et al.. Varisolve European Phase III Investigators Group. Varisolve® polidocanol microfoam compared with surgery or sclerotherapy in the management of varicose veins in the presence of trunk vein incompetence: European randomized controlled trial. *Phlebology* 2006; 21: 180-90.
277. Wright DDI NHS and independent provision of varicose vein surgery: a rational basis for case selection. In Ruckley CV, Fowkes FGR, Bradbury AW Eds, *Venous Disease*. Springer, London 1999: 184-91.
278. Yamaki T, Hamahata A, Soejima K, Kono T, Nozaki M, Sakurai H. Prospective Randomised Comparative Study of Visual Foam Sclerotherapy Alone or in Combination with Ultrasound-guided Foam Sclerotherapy for Treatment of Superficial Venous Insufficiency: Preliminary Report. *EJVES* 2012; 43: 343-7.
279. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H et al.. Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations. *J Vasc Surg* 2008; 47: 578-84.
280. Youn JI, Holcomb JD. Ablation efficiency and relative thermal confinement measurements using wavelengths 1,064, 1,320, and 1,444 nm for laser-assisted lipolysis. *Lasers Med Sci.* 2012 Apr 26.
281. Zamboni P et al.. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs compression treatment: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 313-8
282. SICV Linee guida profilassi tromboembolia venosa post chirurgica Marzo 2007