

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Medicina - DIMED

Direttore: Prof. Roberto Vettor

U.O.C. Medicina Generale 1

Ospedale Ca' Foncello di Treviso

Direttore: Prof. Carlo Agostini

TESI DI LAUREA

**“Fattori di rischio di recidiva di malattia tromboembolica
venosa: risultati di uno studio prospettico”**

RELATORE: Prof. Marcello Rattazzi

CORRELATORE: Dott.ssa Lara De Lucchi

**Laureanda:
Elisabetta Checchin**

Anno Accademico: 2022/2023

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	7
1. MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA	7
1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA	7
1.2 PATOGENESI ED EZIOLOGIA	13
FATTORI DI RISCHIO GENETICAMENTE DETERMINATI	16
FATTORI DI RISCHIO ACQUISITI	23
FATTORI TRIGGER	31
1.3 DIAGNOSI	33
EMBOLIA POLMONARE	33
TROMBOSI VENOSA PROFONDA.....	36
1.4 TERAPIA	38
2. RECIDIVA DI MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA	42
2.1 FATTORI DI RISCHIO DI RECIDIVA DI MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA ...	45
PREDITTORI CLINICI.....	45
PREDITTORI LABORATORISTICI	49
3. SCORE PREDITTIVI DI RECIDIVA	53
3.1 HERDOO2 SCORING SYSTEM	53
3.2 DASH SCORE	55
3.3 VIENNA PREDICTION MODEL	56
SCOPO DELLO STUDIO	58
MATERIALI E METODI	59
1.DISEGNO DELLO STUDIO E SELEZIONE DEI PAZIENTI	59
2.MODALITÀ DI RACCOLTA DATI	61
3.ANALISI STATISTICA	64
RISULTATI	66
1. CARATTERISTICHE BASALI DELLA POPOLAZIONE	66

2. FOLLOW-UP CLINICO E RISCHIO DI RECIDIVA DI MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA.....	68
3. CARATTERISTICHE BASALI DEI PAZIENTI CON TVP PROSSIMALE E/O EP	71
4. ANALISI DEL RISCHIO DI RECIDIVA PER PAZIENTI CON TVP PROSSIMALE E/O EP .	72
5. CARATTERISTICHE BASALI DEI PAZIENTI CON TVP DISTALE	82
6. ANALISI DEL RISCHIO DI RECIDIVA PER PAZIENTI CON TVP DISTALE	83
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	93
BIBLIOGRAFIA	100
RINGRAZIAMENTI.....	115

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: Il tromboembolismo venoso (TEV) è caratterizzato da elevate mortalità e morbilità. La decisione di proseguire o meno la terapia anticoagulante oltre i primi 3-6 mesi di trattamento si basa sulla stratificazione del rischio di recidiva del paziente, che viene messo a confronto con quello emorragico. Alcuni fattori di rischio per recidiva sono stati individuati in letteratura e validati in numerosi studi, ma mancano conferme sui fattori di rischio emergenti che possano aiutare il clinico nella stratificazione del rischio e possano, allo stesso tempo, essere facilmente trasferibili nella pratica clinica.

Scopo dello studio: Valutare prospetticamente l'associazione sia di fattori di rischio noti che di predittori clinico/biumorali emergenti con il rischio di recidiva di TEV e validarne così l'utilizzo nella pratica clinica. Altro obiettivo è rappresentato dall'analisi del rischio di recidiva discriminando i pazienti sulla base della sede dell'evento primitivo: TVP prossimale associata o meno a EP, vs TVP distale.

Materiali e metodi: Sono stati considerati 284 pazienti afferenti all'ambulatorio Angiologico dell'Ospedale di Treviso tra ottobre 2010 ed ottobre 2022, con storia di pregresso singolo evento TEV, in assenza di neoplasia e/o trombosi in sedi atipiche, che avevano sospeso la terapia anticoagulante orale dopo un periodo di trattamento iniziale. Sono stati raccolti dati anamnestici, antropometrici e biumorali al baseline. Successivamente i pazienti sono stati contattati telefonicamente per avere informazioni riguardo recidive di TEV occorse durante il follow-up e i dati ottenuti sono stati confrontati con la documentazione clinica informatica. Le analisi sono state condotte prima nella popolazione generale di 284 pazienti, poi nella popolazione affetta da TVP prossimali o EP (205) e quindi in quella colpita da TVP distali (78).

Risultati: Durante un periodo di follow-up medio di 93.3 ± 41.9 mesi si sono verificate 68 recidive di TEV (24%) e 32 decessi (11%). Tra le recidive, 53 casi (78%) sono stati classificati come idiopatici e 15 (22%) come secondari. Tra le caratteristiche antropometriche significativamente diverse tra il gruppo con recidiva e quello senza vi erano il sesso maschile, la circonferenza vita, l'uricemia,

il filtrato glomerulare (eGFR), i valori di creatinina e la presenza di uno o più difetti trombofilici. Sono inoltre emerse differenze significative sia nella percentuale di pazienti con TEV idiopatico, che in quella con trombosi venosa profonda (TVP) prossimale o embolia polmonare (EP), maggiori nei soggetti con futura recidiva. All'analisi di regressione sono risultati significativamente associati al rischio di recidiva: sesso maschile, localizzazione prossimale della TVP e natura idiopatica del primo episodio di TEV, livelli di uricemia ≥ 4.38 mg/dl e di eGFR < 60 ml/min/1.73m². L'utilizzo concomitante di ASA appare invece ridurre il rischio di recidiva. All'analisi multivariata sono rimasti significativamente associati solamente la natura idiopatica e la localizzazione prossimale del primo episodio di TEV, l'iperuricemia e l'utilizzo di ASA.

Analizzando poi i 205 soggetti con TVP prossimale e/o EP, si sono registrate 56 recidive (27%), di cui 41 idiopatiche (73%) e 10 secondarie ad altri fattori di rischio (27%). I fattori correlati a differenze significative tra il gruppo colpito da recidiva e quello non colpito sono risultati sovrapponibili all'analisi sulla popolazione generale. Sono poi state confrontate, tramite l'analisi delle curve di sopravvivenza, le incidenze di recidiva per alcuni predittori clinici: sono risultati significativi il sesso maschile, l'età ≥ 50 anni, la natura idiopatica del primo episodio di TEV, i livelli di uricemia ≥ 4.38 mg/dl e di eGFR < 60 ml/min/1.73m², l'utilizzo di cardioaspirina. La regressione di Cox ha confermato questi dati e tutte le variabili, ad eccezione dell'età, prese singolarmente, sono risultate associate ad un aumentato rischio di recidiva di TEV. All'interno dell'analisi multivariata, invece, solo la tipologia di evento idiopatico ($p=0.030$), l'iperuricemia ($p=0.021$) e l'utilizzo di ASA ($p=0.010$) sono rimasti significativamente associati al rischio di recidiva di TEV.

In merito, invece, alle TVP distali, dei 78 pazienti che sono stati affetti da un primo episodio, 12 sono stati colpiti da recidiva (16%). 8 di tali recidive sono state classificate come idiopatiche (10%) e 4 come secondarie (5%). Nel confronto tra i pazienti colpiti da recidiva e quelli che non l'hanno sviluppata, non sono state rilevate differenze statisticamente significative, ad eccezione dei valori di creatinina, che sono risultati in media più elevati nel gruppo che ha presentato una recidiva ($p=0.024$). Di conseguenza, le analisi delle curve di sopravvivenza hanno

dimostrato che non è presente alcuna differenza statisticamente significativa, per ogni parametro analizzato. Ciò è stato confermato all'analisi di regressione.

Conclusioni: I dati del presente studio confermano il sesso maschile, la sede prossimale di TVP e la natura idiopatica del primo evento TEV, l'iperuricemia e l'insufficienza renale cronica come predittori di recidiva di eventi TEV. L'utilizzo concomitante di ASA invece sembra essere associato ad una riduzione del rischio di recidiva. Nei soggetti con primo evento TEV prossimale si sono confermati gli stessi predittori evidenziati nella popolazione generale. D'altro canto, non è stato possibile riscontrare alcuna associazione tra i fattori di rischio considerati e il rischio di recidiva, all'infuori dei valori di creatinina, nei pazienti con un primo evento in sede distale. Ulteriori studi sono necessari per validare e verificare tali risultati nel processo decisionale terapeutico dei pazienti affetti da TEV.

ABSTRACT

Background: Venous thromboembolism (VTE) is characterized by high mortality and morbidity. The decision whether or not to continue anticoagulation beyond the first 3-6 months of treatment is based on the stratification of the patient's recurrence risk, compared with the bleeding risk. Some recurrence risk factors have been identified and validated in numerous studies, but there is a lack of confirmation of new risk factors that can help the clinician in risk stratification while being easily transferable to clinical practice.

Aim of the study: To prospectively evaluate the association of known risk factors and new clinical/biohumoral predictors with the risk of VTE recurrence and thus validate their use in clinical practice. Another aim is to analyse the risk of recurrence by differentiating patients according to the site of the primary event: proximal DVT associated or not with EP, vs distal DVT.

Materials and Methods: 284 patients referred to the Angiological clinic of the Treviso Hospital between October 2010 and October 2022 were included. They had a history of a single VTE event, without neoplasia and/or atypical sites thrombosis, and had discontinued oral anticoagulant therapy after an initial treatment period. Anamnestic, anthropometric and biohumoral data were collected. All patients were then contacted by telephone to obtain information on any VTE recurrences during the follow-up period, and the information obtained was compared with clinical computer records. Analyses were first performed in the general population of 284 patients, then in the population with proximal DVT or EP (205) and finally in the population with distal DVT (78).

Results: During a mean follow-up period of 93.3 ± 41.9 months 68 VTE recurrences (24%) and 32 deaths (11%) occurred; 53 cases (78%) were classified as idiopathic and 15 (22%) episodes as secondary. Significantly different anthropometric characteristics between the two different groups (with or without VTE recurrence) were male sex, waist circumference, blood uric acid levels, glomerular filtration rate (eGFR), creatinine values and the presence of one or more thrombophilic defects. For addition, there were significant differences in both the percentage of patients with idiopathic VTE and the percentage of patients with proximal deep

vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE), both of which were greater in subjects with future recurrence. Regression analysis found that the following factors were significantly associated with the risk of recurrence: male sex, proximal location of DVT and idiopathic nature of the first VTE episode, levels of uricemia ≥ 4.38 mg/dl and eGFR < 60 ml/min/1.73m². The use of concomitant therapy with acetylsalicylic acid was instead associated with a reduction of the recurrence risk. In multivariate analysis, only idiopathic nature and proximal location of the first VTE episode, hyperuricaemia and use of ASA remained significantly associated. In the analysis of the 205 subjects with proximal DVT and/or EP, there were 56 recurrences (27%), of which 41 were idiopathic (73%) and 10 were secondary to other risk factors (27%). The factors that correlated with significant differences between the affected and unaffected groups were the same as in the general population. The frequency of recurrence risk for some clinical predictors was then compared by survival curve analysis: male sex, age ≥ 50 years, idiopathic nature of the first VTE episode, uricemia levels ≥ 4.38 mg/dl and eGFR < 60 ml/min/1.73m² and use of cardioaspirin were significant. Cox regression confirmed these data and all variables except age were individually associated with an increased risk of VTE recurrence. In contrast, only eGFR ($p=0.05$), type of idiopathic event ($p=0.030$), hyperuricemia ($p=0.021$) and use of ASA ($p=0.010$) remained significantly associated with risk of VTE recurrence in multivariate analysis.

For distal DVTs, 12 of the 78 patients affected by a first episode had a recurrence (16%). 8 of these recurrences were classified as idiopathic (10%) and 4 as secondary (5%). When comparing patients who developed a recurrence with those who did not, no statistically significant differences were found, except for creatinine levels, which were higher on average in the group that experienced a recurrence ($p=0.024$). Accordingly, the analyses of the survival curves also showed that there was no statistically significant difference for any of the parameters examined. This was confirmed by the regression analysis.

Conclusions: Data from the present study confirm male sex, proximal DVT site, idiopathic nature of the first VTE event, hyperuricaemia and chronic kidney disease as predictors of recurrent VTE events. In contrast, concomitant use of ASA

appears to be associated with a lower risk of recurrence. In subjects with a first proximal VTE event, the same predictors as highlighted in the general population were confirmed. On the other hand, no association was found between the risk factors considered and the risk of recurrence, other than creatinine values, when the first DVT event occurred distally. Further studies are needed to validate and verify these findings in therapeutic decision-making in VTE patients.

INTRODUZIONE

1. MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA

1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Il tromboembolismo venoso (TEV o *VTE, venous thromboembolism*) è la terza sindrome cardiovascolare acuta più frequente dopo l'infarto del miocardio e l'ictus. Si tratta di una patologia che comprende due manifestazioni cliniche, ossia la trombosi venosa profonda (TVP o *DTV, deep venous thrombosis*) e l'embolia polmonare (EP o *PE, pulmonary embolism*) e può manifestarsi anche come un'associazione delle due condizioni.¹

La trombosi venosa profonda è una patologia in cui si verifica la formazione di un coagulo di sangue all'interno delle vene dell'organismo, più frequentemente a livello degli arti inferiori, ma è possibile che avvenga anche a livello di arti superiori, addome e cervello.²

In particolare, se l'evento interessa l'arto inferiore, si definisce prossimale o distale: prossimale se coinvolge la vena poplitea o le vene della coscia; distale se risultano coinvolte le vene del polpaccio. Clinicamente la prima è più grave e si associa a patologie croniche quali il cancro attivo, l'insufficienza cardiaca congestizia, l'insufficienza respiratoria e l'età (>75 anni); la seconda è più spesso correlata ad altri fattori di rischio, tra cui gli interventi chirurgici recenti e l'immobilizzazione.² Alla definizione di trombosi venosa profonda si aggiunge quella di trombosi venosa superficiale (TVS o *SVT, superficial vein thrombosis*), qualora sia coinvolto il sistema venoso superficiale, negli arti inferiori e/o superiori.

Nel caso in cui da un trombo si stacchino dei frammenti che raggiungono i vasi polmonari, si viene a determinare un'embolia polmonare, la cui principale eziologia è data proprio dalle trombosi venose degli arti inferiori, in particolare quelle prossimali, che possono embolizzare in circa il 50% dei casi al polmone.³

L'embolia polmonare, soprattutto se di dimensioni considerevoli, viene annoverata tra le principali fonti di morbilità e mortalità, poiché determina compromissione emodinamica, ed è quindi un episodio grave e potenzialmente fatale. Dal 1998 al 2006 il tasso di rilevamento dell'embolia polmonare negli Stati Uniti è quasi raddoppiato, ciononostante l'incidenza di mortalità non ha subito cambiamenti perché con l'avvento dell'angioTC è divenuto possibile riscontrare precocemente emboli che non sono ancora necessariamente rilevanti sotto il profilo clinico (fig. 1).⁴

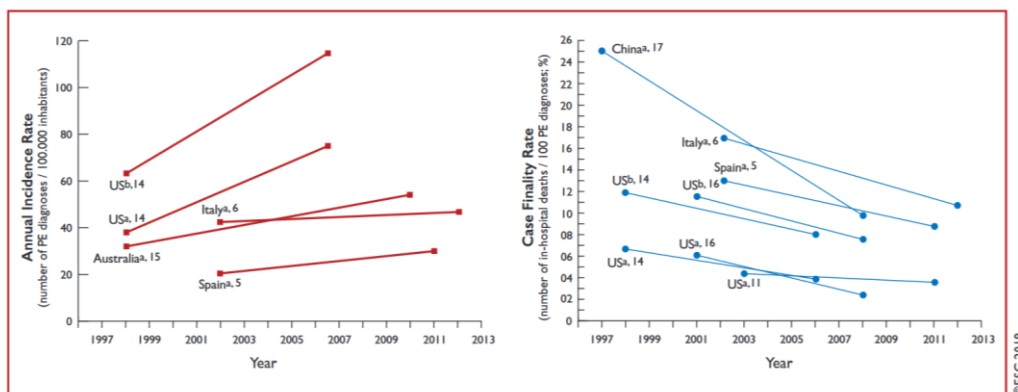


Figura 1. Incidenza annuale e di case fatality rate per embolia polmonare nel mondo.¹

Non tutti gli eventi sono correlati ad un preciso fattore di rischio, infatti complessivamente in circa il 25-50% dei pazienti con un evento TEV non si riesce a determinare l'eziologia: questi casi vengono annoverati come idiopatici.⁵

Per quanto concerne l'epidemiologia, trattando in generale le trombosi, sia arteriose che venose, si stima che esse rappresentino la causa di 1 decesso su 4 in tutto il mondo (2010) e costituiscano la principale causa di mortalità. Di tali condizioni, le forme principali arteriose sono rappresentate dalla cardiopatia ischemica e dall'ictus ischemico, mentre le forme principali venose sono la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare. In particolare, il tromboembolismo venoso presenta un tasso di incidenza globale (IR) per 100.000 abitanti di 115-269 e un tasso di mortalità (MR) di 9,4-32,3.⁶

L'incidenza annuale media di tromboembolia venosa, aggiustata per età e sesso, è di 117 casi per 100.000 abitanti; per la trombosi venosa profonda si parla di 48 per 100.000, mentre per l'embolia polmonare di 69 per 100.000. I tassi aggiustati per

età sono più alti tra i maschi rispetto alle femmine (130 vs 110 per 100.000, rispettivamente) e, sebbene entrambi i sessi appaiano ugualmente colpiti da un primo episodio, gli uomini sembrano avere un maggior rischio di recidiva.²

L'incidenza di TEV aumenta con l'aumentare dell'età (fig. 2). In uno studio condotto negli Stati Uniti, sono state stimate le seguenti incidenze stratificate per età: 143 per 100.000 per età da 40 a 49 anni, 200 per 100.000 per età da 50 e a 59 anni, 391 per 100.000 per età da 60 e a 69 anni, 727 per 100.000 per età da 70 e a 79 anni e 1134 per 100.000 per età superiori o uguali a 80 anni.⁶

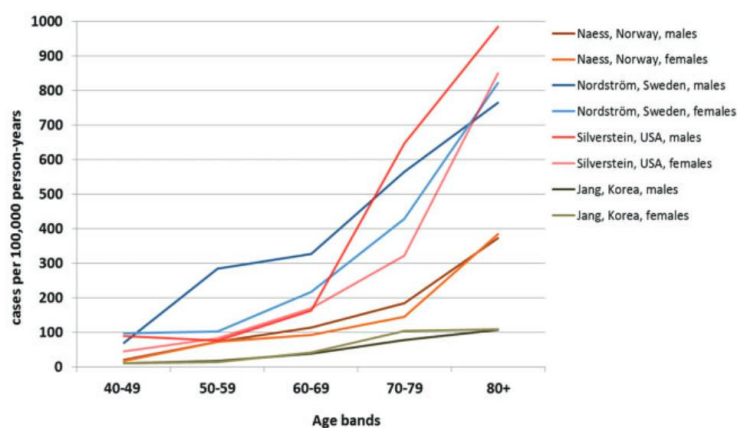


Figura 2. Incidenza di eventi TEV in rapporto all'età.⁷

Nei bambini varie circostanze, quali la ridotta capacità di produrre trombina, l'aumentata capacità dell'alfa-2-macroglobulina di inibire la trombina nonché il potenziale antitrombinico dell'endotelio, spiegano un'incidenza annuale molto ridotta: su 10.000 bambini si riportano da 0,07 a 0,14 casi. Nell'infanzia il periodo neonatale è quello in cui si registra la più alta incidenza di eventi; segue un secondo picco durante l'adolescenza, in particolare nel sesso femminile, a causa di gravidanze e utilizzo di contraccettivi orali.²

Nel sesso femminile è importante considerare l'utilizzo di agenti contraccettivi orali, che costituiscono il fattore di rischio di TEV più frequente nelle donne in età riproduttiva. Più precisamente, le pillole associate ad un rischio più elevato sono quelle combinate, contenenti sia un estrogeno che un progestinico; tale rischio risulta aumentato di circa due-sei volte rispetto alle donne non sottoposte a tale trattamento.¹

La prevalenza della malattia tromboembolica venosa cambia anche nelle diverse etnie, sebbene non siano conosciuti i motivi genetici e clinici determinanti. Gli afro-americani hanno un tasso significativamente più elevato di andare incontro a TEV, seguono i caucasici e quindi gli ispanici. Il gruppo con una prevalenza inferiore del 70% di TEV è invece quello degli asiatici e delle isole del Pacifico, sia per quanto riguarda l'evento idiopatico sia per quanto riguarda l'evento secondario o provocato.⁸ In tab. I è riportato un riassunto delle principali caratteristiche epidemiologiche del TEV.

Tabella I. Epidemiologia del primo evento TEV.⁵

Summary of the Epidemiology of First-Time VTE	
Variable	Finding
Incidence in Total Population (Assuming >95% Caucasian)	≈70–113 cases/100,000/year ^{1,2,11–14}
Age	Exponential increase in VTE with age, particularly after age 40 years ^{1,2,4,7}
25–35 years old	≈30 cases/100,000 persons
70–79 years old	≈300–500 cases/100,000 persons
Gender	No convincing difference between men and women ^{1,2}
Race/Ethnicity	2.5–4-fold lower risk of VTE in Asian-Pacific Islanders and Hispanics ⁹
Relative Incidence of PE vs DVT	Absent autopsy diagnosis: ≈33% PE; 66% DVT ^{1,10} With autopsy: ≈55% PE, 45% DVT ^{2,6}
Seasonal Variation	Possibly more common in winter and less common in summer ^{24–26}
Risk Factors	≈25% to 50% “idiopathic” depending on exact definition ≈15%–25% associated with cancer; ≈20% following surgery (3 mo.) ^{2,5,27}
Recurrent VTE	6-month incidence: ≈7%; higher rate in patients with cancer ^{5,28–30} Recurrent PE more likely after PE than after DVT ^{4,10,31}
Death After Treated VTE	30 day incidence ≈6% after incident DVT, ^{2,5,10} 30 day incidence ≈12% after PE ^{1,32,33} Death strongly associated with cancer, age, and cardiovascular disease

Le problematiche che si riscontrano come correlate al TEV sono molteplici: un rischio significativo di recidiva, le complicanze croniche, la mortalità; in riferimento a quest'ultima i tassi raggiungono il 40% a 10 anni dall'evento.⁹

Inoltre la mortalità precoce risulta fortemente associata alla presentazione come embolia polmonare, nonché al cancro, all'età e alla malattia vascolare preesistente.⁵

L'embolia polmonare determina all'incirca 300.000 decessi all'anno negli Stati Uniti, classificandosi prima tra le cause di mortalità cardiovascolare. In Europa uno studio condotto nel 2004 in sei diversi paesi ha preso in considerazione una popolazione totale di 454.4 milioni e ha rilevato più di 370.000 decessi dovuti al TEV. Di questi pazienti, il 34% è morto improvvisamente o entro poche ore

dall'evento acuto, prima che la terapia fosse assunta o potesse avere effetto.¹ Il TEV, inoltre, avendo un alto tasso di recidiva (di circa il 7% a 6 mesi), può ripresentarsi anche nei mesi successivi, in particolare, entro un mese dalla diagnosi, comportando un rischio di mortalità del 6% per i casi di trombosi venosa profonda e del 12% per i casi di embolia polmonare.⁵

Per quanto concerne le complicanze croniche, intese come complicanze a lungo termine, si identificano, oltre alla ricorrenza, altre due patologie: la sindrome post-trombotica (*PTS*) e l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (*CTEPH*).¹⁰ La prima è un'insufficienza venosa cronica che si verifica a livello degli arti inferiori in quasi la metà dei pazienti con TEV, mentre la seconda avviene in 2-4 pazienti su 100, che sono sopravvissuti all'episodio di embolia polmonare; quest'ultima consiste in una tipologia particolare di patologia ipertensiva polmonare dovuta alla non completa risoluzione dell'embolia polmonare, per cui gli emboli residui vanno incontro ad un processo fibrotico.¹¹ Nella CTEPH, all'ipertensione polmonare precapillare, definita come pressione media dell'arteria polmonare ≥ 25 mmHg, si associano difetti di perfusione che rappresentano l'esito della malattia tromboembolica cronica. La diagnosi si esegue mediante angioTC polmonare e/o angiografia polmonare convenzionale, in un paziente che è stato trattato con anticoagulazione per almeno tre mesi.¹²

Data la rilevanza di tali problematiche, in sede di Unione Europea, si è ritenuto di costruire un modello epidemiologico per la stima annuale del numero di eventi di TEV occorsi in ospedale e in comunità, di decessi per TEV, di casi di sindrome post-trombotica e ipertensione polmonare cronica tromboembolica. Sono stati sviluppati modelli individuali per sei paesi dell'Unione Europea; all'interno di questi sei paesi, il numero totale stimato di eventi sintomatici di TEV all'anno è stato di 465.715 (404.664-538.189) casi di TVP, 295.982 (242.450-360.363) casi di EP, 370.012 (300.193-483.108) decessi correlati a TEV. Di questi decessi, 27.473 (7%) avevano ricevuto diagnosi di TEV ante mortem; 126.145 (34%) sono state EP improvvise fatali e 217.394 (59%) si sono verificati dopo un'EP non diagnosticata.¹³ Una misura interessante di quanto forte sia l'impatto del TEV è fornita dai *DALY*, ossia gli anni di vita aggiustati per disabilità, che risultano dalla somma di *YLL*, anni

di vita persi, e *YLD*, anni vissuti con disabilità, a causa di una condizione, al fine di evidenziare quanto la malattia incida sulla salute fisica, mentale e sociale. Uno studio ospedaliero ha calcolato che l'onere globale dei *DALY* da TEV è di 7,6 per 100.000, ma, poiché il TEV riscontrato nelle strutture ospedaliere descrive solo il 60% del carico di malattia, si evince che tale stima *DALY* sia in realtà una sottostima.⁶

Quindi, alla luce di questi dati, si comprende quanto il TEV rappresenti un serio problema nella sanità dei paesi dell'UE, con oltre un milione di eventi o decessi di TEV all'anno. La terapia anticoagulante rappresenta un'efficace profilassi, sia in relazione alla mortalità che alle complicanze tardive, motivo per cui la sua prescrizione è fortemente raccomandata.¹³

1.2 PATOGENESI ED EZIOLOGIA

La malattia tromboembolica venosa ha una patogenesi multifattoriale, ciò significa che risulta influenzata da una varietà di fattori di rischio, sia acquisiti sia ereditari.¹⁴ Nei pazienti che hanno sviluppato TEV sono stati identificati molti di questi fattori, tuttavia per alcuni di essi non si conoscono né la quota singola di rischio trombotico conferita da ciascun fattore né i meccanismi patogenetici precisi alla base dello sviluppo della malattia.¹⁵

Ciò che è noto è che i fattori di rischio contribuiscono al verificarsi di almeno una delle condizioni che fanno parte della triade di Virchow e che favoriscono la formazione di trombi all'interno dei vasi: stasi venosa, danno vascolare e ipercoagulabilità (fig. 3).¹⁶

La stasi venosa è la più decisiva delle tre condizioni, ma da sola sembra non essere sufficiente per la formazione dei trombi; è provocata da anomalie delle proprietà reologiche delle cellule del sangue, causate dalla turbolenza a livello delle biforcazioni e dal lume irregolare dei vasi.

Il danno vascolare è indotto da qualunque difetto della parete, che determina quindi un'interruzione dell'endotelio; alcuni esempi sono gli interventi chirurgici recenti, i traumi, la sepsi.¹⁷

Stasi e danno di parete chiarificano perché la TVP si verifichi più comunemente nelle vene profonde dell'arto inferiore rispetto ad altri siti.

L'ipercoagulabilità è invece provocata da alterazioni della componente piastrinica o nella cascata coagulativa in toto e determina un aumento sistemico della sintesi di trombina.¹⁸

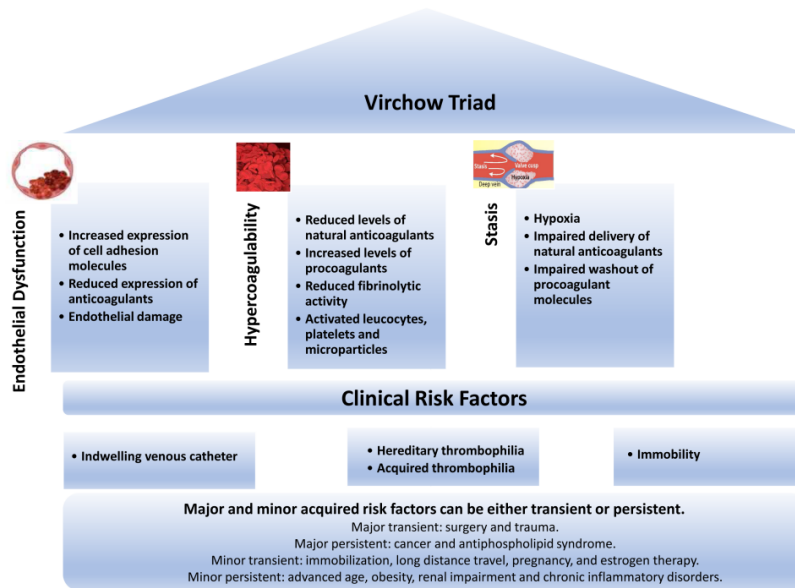


Figura 3. Triade di Virchow e fattori di rischio per TEV.¹⁸

Studi condotti per chiarire gli stati di ipercoagulabilità hanno portato alla scoperta di molteplici difetti trombofilici ereditari, tra cui il fattore V di Leiden (FVL) e la mutazione G20210 del gene della protrombina (APT20210A), insieme a deficit di antitrombina (AT), proteina C (PC) e proteina S (PS). Questi studi avevano l'obiettivo di stratificare il rischio di trombosi del paziente portatore di difetto trombofilico, per capire se potesse essere indicata l'anticoagulazione a lungo termine; tuttavia in seguito si è compreso come i dati a supporto dell'utilità clinica dei test genetici siano in alcuni casi limitati e che non sia possibile conferire loro un valore predittivo positivo troppo alto.¹⁴

Malgrado la conoscenza dei fattori di rischio che determinano quello che si classifica come tromboembolismo venoso "provocato", una buona quota degli eventi risulta idiopatico (circa il 50%).¹⁹ I pazienti con TEV secondario possono avere fattori di rischio sia ereditari che acquisiti e possono essere particolarmente a rischio di eventi.¹⁸

Tra i fattori di rischio genetici per il TEV si classificano quelli ad alto rischio, ossia carenze di anticoagulanti naturali come antitrombina, proteina C e proteina S, e quelli a rischio moderato, cioè difetti del fattore V Leiden e la mutazione del gene della protrombina.¹⁸

I fattori di rischio acquisiti per il TEV possono essere, invece, maggiori o minori, transitori o persistenti. Quelli maggiori, a differenza dei minori, possono determinare eventi senza la presenza di altri fattori di rischio concomitanti.

A. Fattori di rischio maggiori, suddivisi in:

- Transitori, quali la chirurgia maggiore nei precedenti tre mesi o un trauma;
- Persistenti, tra cui il cancro attivo e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS). A proposito del cancro, l'incidenza di TEV sembra superiore nel carcinoma pancreatico, epatico e polmonare non a piccole cellule (>70 per 1000 anni-persona) e inferiore nel cancro alla mammella, nel melanoma e nell'adenocarcinoma prostatico (<20 per 1000 anni-persona);¹⁵

B. Fattori di rischio minori, suddivisi in:

- Transitori: immobilizzazione, viaggi a lunga percorrenza, gravidanza, terapia estroprogestinica, posizionamento di catetere venoso;
- Persistenti: età avanzata, obesità, insufficienza renale cronica, patologie infiammatorie quali malattie infiammatorie croniche intestinali e artrite reumatoide.

Fino al 1990 la malattia tromboembolica venosa era considerata una complicanza o di un intervento di chirurgia maggiore, o di un lungo ricovero, o di una patologia terminale avanzata. Ad oggi invece, grazie a studi epidemiologici, è riconosciuto che un'ampia quota di eventi TEV sintomatici (precisamente tra un quarto e la metà di tutti i casi) si verifica in individui che non sono né ricoverati in ospedale né affetti da una malattia grave.²⁰

Il processo trombotico inizia frequentemente a livello delle valvole venose, aree importanti per il mantenimento della corretta circolazione del sangue soprattutto negli arti inferiori. Nelle valvole venose è possibile che si verifichino ipossia e soprattutto stasi venosa, come è stato dimostrato da studi autoptici e flebografie: a livello dei seni valvolari infatti il mezzo di contrasto rallenta.²¹

L'ipossia non fa parte della triade di Virchow, ma gioca comunque un compito fondamentale nella patogenesi della trombosi per una serie di motivi: modula le proprietà pro- e anticoagulanti dell'endotelio e regola l'espressione della P-selectina sullo stesso. Ciò determina il reclutamento di cellule dell'infiammazione, i leucociti, che contengono il fattore tissutale, e quindi l'inizio della reazione trombotica.²² Infatti, le microparticelle che esprimono il fattore tissutale sembrano svolgere un ruolo nella formazione dei trombi.²³

I neutrofili sono la tipologia di leucociti più rappresentata; in un contesto di infiammazione essi vengono attivati e producono le cosiddette NET, trappole extracellulari dei neutrofili, ossia reti di materiale nucleare modificato dagli istoni. Ricerche recenti dimostrano come le NET vadano a condizionare le piastrine, soprattutto in sede di infezione e infiammazione, all'interno dei processi che portano alle malattie cardiovascolari, alla coagulopatia e alle metastasi tumorali.²⁴ Si riporta un approfondimento circa i principali fattori di rischio trombotici.

FATTORI DI RISCHIO GENETICAMENTE DETERMINATI

La trombofilia ereditaria identifica la tendenza familiare alla trombosi venosa ricorrente, che di solito si manifesta con esordio spontaneo e in età precoce.²⁵

Negli ultimi quarant'anni sono stati riconosciuti diversi difetti genetici: il primo nel 1965 è stato il deficit di antitrombina III (ATIII), seguito nel tempo dai difetti che abbiamo descritto prima, quali il deficit di proteina C (PC), proteina S (PS), la mutazione del fattore V di Leiden (o resistenza alla proteina C attivata, FV Leiden) e la mutazione G20210A del gene della protrombina (FII).²⁶

Le cause più frequenti di trombofilia ereditaria sono la mutazione del fattore V di Leiden e la mutazione del gene della protrombina. Le cause meno frequenti, ma con prognosi e clinica peggiori, sono il deficit di antitrombina III, il deficit delle proteine C e S, la doppia eterozigosi per il fattore V Leiden e la mutazione del fattore II e le omozigosi del fattore V Leiden e della protrombina. Inoltre, è bene ricordare che il fattore di rischio genetico più comune per TEV è il gruppo sanguigno ABO dell'individuo, diverso da O.²⁷

Studi di associazione *genome-wide* hanno identificato altri polimorfismi di suscettibilità a singolo nucleotide, come i due nuovi loci nei geni TSPAN15 (rs78707713) e SCL44A2 (rs2288904).²⁸

Lo studio EPCOT (*The European Prospective Cohort on Thrombophilia*) è lo studio prospettico più completo, che è stato condotto in 8 Paesi europei su individui con carenze di proteina C, proteina S, antitrombina e mutazione del fattore V Leiden, al fine di registrare i dati sul rischio di un primo evento TEV. I casi erano 1626, ovvero individui con difetti trombofilici asintomatici, familiari di soggetti trombofilici sintomatici. I controlli invece erano 1212.²⁹

I dati sulla storia di trombosi venosa hanno dimostrato un rischio di TEV per gli individui con trombofilia ereditaria pari a 16 volte il rischio della popolazione normale (rischio relativo grezzo di 15,7 (95% CI 9,2-26,8), con rischio relativo aggiustato per sesso ed effetti regionali di 16,4 (IC 95% 9,6-28,0).²⁶ Inoltre, nel tempo lo studio ha evidenziato una maggiore incidenza di primi eventi nei portatori, con una percentuale dello 0,8% all'anno (IC 95% 0,5-1,2), rispetto ai controlli. L'incidenza è risultata superiore in relazione al deficit di antitrombina (1,7% annuo) o difetti combinati, e inferiore per la mutazione del fattore V Leiden (0,1% annuo). Lo studio EPCOT ha infine dimostrato come in persone asintomatiche provenienti da famiglie trombofiliche non sia efficace la tromboprofilassi a lungo termine, in quanto l'incidenza di eventi TEV non supera il rischio di sanguinamento associato al trattamento.²⁹

Secondo le linee guida infatti la tromboprofilassi nei portatori di trombofilia ereditaria è suggerita solo in condizioni ad alto rischio, come per esempio la gravidanza, la chirurgia e il cancro, o per la prevenzione della sindrome post-trombotica.²⁷

Alterazioni genetiche possibili:

- **Deficit degli inibitori naturali della coagulazione (Antitrombina III, Proteina C, Proteina S):** hanno una bassa prevalenza nella popolazione generale, inferiore all'1%, tuttavia sono correlati ad un importante incremento di rischio trombotico.

L'antitrombina III è il principale inibitore della coagulazione del sangue. Si tratta di una glicoproteina vitamina K-dipendente che, inibendo la serin-proteasi (serpina), inattiva la trombina e il fattore X attivato (FXa); è sintetizzata dal fegato e ha un'emivita di circa 2,4 giorni. Il deficit congenito ha una prevalenza stimata dello 0,2% nella popolazione generale e del 2% nei pazienti con storia di trombosi, senza differenza di sesso e razza.³⁰ Il deficit ha un'ereditarietà autosomica dominante e determina un rischio di TEV superiore o uguale al 50%, poiché i livelli funzionali di AT sono ridotti del 40-60% rispetto alla normalità. Esistono due tipi di deficit: il tipo I, quantitativo, e il tipo II, qualitativo. Tra i pazienti sintomatici nell'80% dei casi il deficit appartiene al tipo I, tuttavia nella popolazione generale è più frequente riscontrare il tipo II. Applicando le regole della trasmissione mendeliana autosomica dominante, un genitore con deficit di AT ha la probabilità del 50% di trasmettere il carattere al figlio.³¹

La proteina C è anch'essa una proteina vitamina K-dipendente. È prodotta dal fegato e ha un'emivita di circa 6 ore. Quando la trombina si lega alla trombomodulina sull'endotelio vascolare, la PC si attiva a Proteina C attivata (APC). L'attivazione è ulteriormente favorita quando l'APC si lega al recettore della proteina C delle cellule endoteliali (EPCR), legame che conferisce alla struttura importanti proprietà citoprotettive. APC svolge il suo ruolo anticoagulante inattivando i fattori attivati FV e FVIII; inoltre, si serve dell'ausilio di cofattori quali proteina S, fattore V, fosfolipidi e ioni calcio. Il difetto ereditario è dovuto nel 75% dei casi ad una mutazione missenso o non senso di una singola base; in minor misura, si riscontrano piccole delezioni o inserzioni. Il deficit di tipo I, quantitativo, è il prevalente e provoca la riduzione sia della proteina sia della sua attività; invece il deficit di tipo II, qualitativo, implica una perdita di attività superiore se paragonata ai livelli plasmatici della proteina. Complessivamente, il difetto di proteina C è presente nello 0,2% della popolazione generale; di solito è in eterozigosi, quindi si associa ad un lieve aumento del rischio di trombosi venosa. Gli individui con disturbo più importante hanno ereditato il carattere in omozigosi o presentano altri fattori di rischio, come la variante

del fattore V di Leiden; il disturbo si manifesta con diatesi trombotica che, nel neonato, induce *purpura fulminans* e coagulazione intravascolare disseminata.³²

La proteina S è un cofattore della proteina C che viene sintetizzato soprattutto nel fegato, ma anche nelle cellule endoteliali. Il suo deficit ereditario si trasmette con ereditarietà autosomica dominante; esso è raro, ha una prevalenza dello 0,03%-0,13% nei Paesi occidentali, tuttavia è un'importante causa di TVP.³³ Esistono tre sottotipi di deficit di PS: i tipi I e III (noti anche come tipo IIa) sono difetti quantitativi, mentre il tipo II è un difetto qualitativo (noto anche come tipo IIb).³⁴ In gravidanza, le donne con deficit ereditario di PS hanno un rischio aumentato fino al 20% di sviluppare un evento TEV, nonché una maggiore incidenza di rischio di perdita fetale tardiva. Una meta-analisi ha dimostrato che di tutti gli eventi TEV relativi alla gravidanza, il 21,9%, il 33,7% e il 47,6% si sono palesati rispettivamente nel primo, secondo e terzo trimestre. Inoltre, inaspettatamente, l'82,2% della trombosi venosa profonda si è verificata nella gamba sinistra o bilaterale; quest'ultima rappresenta meno del 5%. Per quanto riguarda invece l'utilizzo di contraccettivi orali di terza generazione, si evidenziano i risultati di uno studio retrospettivo di coorte familiare condotto in donne con deficit di PS, PC o antitrombina: in stato di effettiva esposizione al trattamento, si è rilevata un'incidenza annuale di TEV pari al 3,5-12%, in base ai difetti trombofilici coesistenti, che può comportare un aumento di rischio di 600 volte rispetto a donne sane che fanno uso di contraccettivo orale.³⁴

- **Fattore V di Leiden:** è il più comune fattore di rischio genetico per tromboembolismo venoso, con una prevalenza del 20-25% in pazienti con TEV e del 5% nella popolazione generale. Il test genetico molecolare per il fattore V Leiden è infatti uno dei più prescritti negli ospedali.³⁵ L'alterazione genetica è dovuta alla sostituzione puntiforme di una arginina con una glutamina e, al pari del deficit ereditario della proteina S, determina una compromissione del sistema anticoagulante della proteina

C, detta APC-resistenza, con ipercoagulabilità permanente e aumentato rischio trombotico.³⁶

Le manifestazioni cliniche del fattore V Leiden sono condizionate dal numero di alleli e dai disturbi trombofilici ereditari e acquisiti associati. Esse comprendono: il TEV, di cui fanno parte la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, nonché trombosi in sedi atipiche; l'aborto spontaneo, con un aumento del rischio relativo da 2 a 3 volte; altre complicanze ostetriche. Poiché la mutazione sembra avere solo un modesto effetto sul rischio di recidiva dopo un primo evento TEV trattato, si ritiene necessario valutare su ogni singolo paziente la durata della terapia anticoagulante, ponderando bene il rischio di recidiva e quello di sanguinamento dovuto alla terapia. Per gli stessi motivi, non è indicato prescrivere la profilassi antitrombotica a lungo termine negli eterozigoti asintomatici, a meno che non vi sia un quadro patologico ad alto rischio.³⁵ Nei portatori di FV Leiden, il rischio di trombosi venosa aumenta di 7 volte nei pazienti eterozigoti e di 80 volte negli omozigoti, rispetto ai non portatori. Esiste inoltre una rara condizione, corrispondente alla resistenza pseudo-omozigote alla APC, in cui vengono ereditate la mutazione FV Leiden e una mutazione FV nulla su diversi alleli. Poiché l'allele FV non-Leiden non è espresso, nel sangue sono presenti unicamente le molecole FV Leiden; di conseguenza i pazienti pseudo-omozigoti presentano un fenotipo simile agli omozigoti, nonostante genotipicamente sia espressa l'eterozigosi.³⁷

- **Mutazione della Protrombina G20210A:** la protrombina è prodotta dal fegato e circola nel sangue in forma inerte, fino a quando, in caso di lesione dei vasi sanguigni, viene attivata a trombina, grazie all'azione del fattore X attivato. La trombina converte quindi il fibrinogeno in fibrina e attiva le piastrine e molteplici altri fattori della coagulazione.

Nella mutazione missenso G20210A nel gene della protrombina, avviene la sostituzione della guanina in posizione nucleotidica 20210 con un'adenina, nella regione 3' non tradotta del gene che codifica per la protrombina, provocando un incremento dei livelli della proteina attiva nel sangue.

Livelli di protrombina maggiori al 115% del normale sono associati ad un rischio 2 volte superiore di trombosi. La prevalenza della mutazione è maggiore nell'etnia caucasica, soprattutto in Europa meridionale, con tassi del 3-17% nei pazienti con TEV e dell'1-8% nei controlli. Tali tassi riguardano sia i caucasici europei sia quelli extra-europei (USA, Australia, Israele e Brasile).

La mutazione della protrombina è in generale il secondo fattore di rischio più comune per il TEV, dopo la mutazione del fattore V Leiden, che motiva oltre il 90% dei casi di resistenza alla proteina C attivata.^{38,39}

Il rischio di trombosi aumenta in caso di familiarità, compresenza di fattore V di Leiden e/o utilizzo di contraccettivi ormonali.⁴⁰

- **Iperomocisteinemia:** è un lieve fattore di rischio trombotico, sia venoso che arterioso, in cui l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di omocisteina è dovuto ad un'alterazione della via metabolica che converte la metionina in cisteina. Presenta una patogenesi "mista", in cui si sommano mutazioni genetiche, ad esempio nella metilene-tetraidrofolato reductasi e nella cistationina β -sintasi, e fattori acquisiti, quali: carenze di folati, vitamina B12 o vitamina B6; età; insufficienza renale cronica; farmaci antifolati.

L'omocisteina è un intermediario nel ciclo della metionina, nel quale figura la S-adenosilmetionina (SAM), un importante donatore metilico per più di 100 reazioni biochimiche, in particolare quelle di metilazione di acidi nucleici, proteine, fosfolipidi, mielina, polisaccaridi, colina e catecolamine. In caso di anomalie nella metilazione, la funzione cellulare risulta alterata, producendo induzione a crescita e differenziazione. Inoltre, dalla transsulfurazione dell'omocisteina dipende anche la formazione del glutathione, un notevole antiossidante endogeno.^{41,42}

L'iperomocisteinemia è associata a varie patologie. Già nel 1969, McCully descrisse per primo come la presenza di omocistinemia stabilisca una condizione favorevole all'insorgenza precoce dell'aterosclerosi. Ad oggi è noto che l'iperomocisteinemia provoca danno nei vasi a vari livelli: comporta tossicità per le cellule dell'endotelio; promuove la proliferazione

delle cellule muscolari lisce e della tonaca intima; attiva il fattore V e il fattore tissutale; aumenta l'adesione piastrinica; interferisce con l'espressione di ossido nitrico, prostaciclina, trombomodulina e con l'attivazione della PC; infine inibisce l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA).³⁹

In vari report si registrano diverse manifestazioni cliniche correlate: malattia vascolare coronarica, ictus, interruzione di gravidanza ricorrente, TVP, demenza, depressione, trombosi dell'arteria retinica, stati ipercoagulabili acquisiti dopo trapianto renale, trombosi nei pazienti in emodialisi, morbo di Parkinson, trombosi nei pazienti diabetici e trombofilia acquisita nel lupus eritematoso sistemico.⁴²

- **Fattore IV Padua:** in generale, alti livelli di fattore IX sono presenti nel 20% dei pazienti con trombosi venosa e nel 5% della popolazione generale. Tuttavia non è nota la patogenesi molecolare che ne giustifica l'aumento. Si conosce invece il meccanismo alla base di una particolare mutazione a trasmissione *X-linked*, la R338L, in cui la sostituzione di una leucina con una arginina nel gene che codifica per il fattore IX (fattore IX Padua) provoca un guadagno di funzione, per cui la trombofilia è causata non da un incremento del livello di proteina mutata nel sangue, bensì della sua attività di coagulazione. Tale attività è quasi 8 volte superiore alla norma.⁴³
- Altre rare, quali **disfibrinogenemia, aumentati livelli di FVIII, FIX, FXI, TAFI (inibitore della fibrinolisi attivabile dalla trombina);**
- **Gruppo sanguigno ABO diverso da O:** Il gruppo sanguigno ABO diverso da O è associato ad un rischio di tromboembolismo venoso circa due volte superiore, in virtù dei più alti livelli del fattore di von Willebrand e del fattore VIII. Nel caso di associazione con la trombosi arteriosa, il rischio succitato è più debole e necessita di ulteriore approfondimento.⁴⁴

FATTORI DI RISCHIO ACQUISITI

- **Età:** l'età ha un peso notevole per quanto concerne il rischio trombotico. Nel giovane adulto, il TEV si verifica ad un tasso di 0,5-1 evento ogni 1.000 anni persona. A partire dalla mezza età, l'incidenza si accresce significativamente, fino a giungere, all'età di 80 anni, ad un tasso di 5-7 eventi per 1.000 anni-persona.
I motivi di tale aumento sono molteplici e comportano tutti un progressivo incremento della coagulabilità del sangue, dovuto proprio all'avanzare dell'età. Infatti, in relazione a ciò, aumentano i livelli degli agenti procoagulanti, senza un contemporaneo rialzo di anticoagulanti naturali come la proteina C; aumentano la massa corporea, la vulnerabilità alle infezioni e ad altre patologie; diminuisce l'attività fisica regolare. Inoltre è più probabile che vi siano altri fattori di rischio provocatori per TEV, quali il cancro, l'immobilità, l'ospedalizzazione e la chirurgia. Anche il sinergismo dell'infiammazione sistemica e della proteina reattiva IL-6 agiscono nell'esaltare il rischio trombotico; tuttavia, mentre nella trombosi arteriosa i medesimi fattori di rischio ricoprono un ruolo abbastanza sicuro, nella trombosi venosa sembrano rivestire una minore importanza.^{21,28}
- **Precedente episodio di TEV:** pazienti che hanno già avuto un evento di trombosi venosa profonda sintomatica hanno un rischio di recidiva pari a 40 volte rispetto ai controlli sani. In quasi un terzo di questi pazienti si sviluppa la sindrome post-trombotica, che risulta spesso congiunta alla TVP ricorrente omolaterale. Il rischio è massimo nei 6-12 mesi successivi all'evento, poi decresce negli anni. In uno studio prospettico condotto su 355 pazienti già precedentemente affetti da TEV, l'incidenza cumulativa di tromboembolia venosa ricorrente è stata del 17,5% dopo 2 anni di follow-up, del 24,6% dopo 5 anni e del 30,3% dopo 8 anni. L'incidenza cumulativa della sindrome post-trombotica è stata del 22,8% dopo 2 anni, del 28,0% dopo 5 anni e del 29,1% dopo 8 anni.⁴⁵
- **Cancro:** nei pazienti oncologici il rischio di TEV è significativamente maggiore se comparato alla popolazione generale, in particolare nel primo

anno successivo alla diagnosi di cancro. Il rischio è pari a 4-7 volte e spesso il TEV risulta una complicanza fatale. L'incidenza cumulativa a 12 mesi dall'evento tromboembolico venoso è del 3% dopo la diagnosi di cancro, un valore superiore di 9 volte rispetto alla popolazione sana. I tassi di incidenza di TEV differiscono a seconda dell'organo in cui insorge il tumore e dello stadio dello stesso alla diagnosi; sono più alti in caso di tumore al pancreas (IR=40,9, IC 95%=29,5–56,7), al cervello (IR=17,7, IC 95%=11,3–27,8), al fegato (IR=20,4, IC 95%=9,2–45,3), e pure nel mieloma multiplo (IR=22,6, IC 95%=15,4–33,2). L'incidenza risente del fatto che la malattia sia stata diagnosticata in stadio avanzato o se il paziente sia stato sottoposto a chemioterapia.^{46,47} Secondo uno studio del Registro olandese dei tumori, l'evento TEV aumenta di circa 2,2 volte la mortalità del paziente oncologico, rispetto a chi non ha contratto la patologia oncologica. Infatti, tra i pazienti ricoverati con cancro, se si aggiunge un episodio di tromboembolia venosa o trombosi arteriosa, la mortalità ospedaliera è superiore. Da ultimo, è stato recentemente dimostrato anche un trend in crescita della trombosi associata al cancro, come dimostrato in fig. 4.⁴⁸

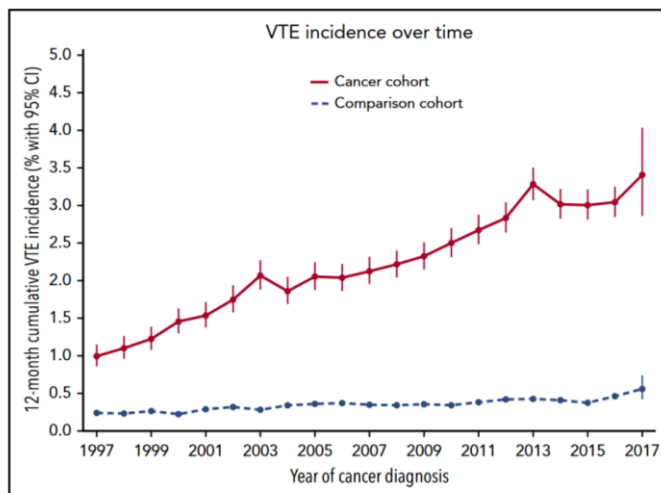


Figura 4. Incidenza cumulativa di TEV su dodici mesi nelle coorti di cancro e confronto tra il 1997 e il 2017.⁴⁷

È frequente, inoltre, che in seguito ad un evento TEV non provocato venga alla luce una neoplasia misconosciuta; verosimilmente, nel giro di un anno sarà diagnosticata una malattia oncologica nel 10% di questi pazienti.⁴⁹

Si stima che, in uno su sette pazienti oncologici ospedalizzati che muoiono, la causa del decesso sia l'embolia polmonare; se quest'ultima non si fosse verificata, il 60% di questi pazienti avrebbe potuto convivere con la propria patologia di base, perché si trattava o di un tumore localizzato o di metastasi non disseminate.

Fattori di rischio predittivi di evento TEV nel paziente oncologico sono: la chirurgia, l'immobilizzazione prolungata, la chemioterapia con o senza terapia ormonale adiuvante e l'inserimento di cateteri venosi centrali.

Studi recenti hanno dimostrato che il TEV è una delle principali cause di morte anche nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia in ambulatorio, tanto che Khorana ha ipotizzato l'utilizzo di variabili cliniche e di laboratorio al fine di prevedere il rischio di TEV associato alla chemioterapia. Nel modello multivariato aggiustato per stadi si valutano cinque variabili: sito di cancro (2 punti per sito ad alto rischio, 1 punto per sito ad alto rischio); conta piastrinica $\geq 350 \times 10^9/l$; conta leucocitaria $> 11 \times 10^9/l$; valore di emoglobina < 100 g/l e/o uso di eritropoietina; indice di massa corporea ≥ 35 (1 punto ciascuno). Con punteggio 0, il paziente ha un basso rischio di TEV; con punteggio 1 o 2, ha un rischio intermedio; con punteggio superiore o uguale a 3, il rischio di TEV indotto da CT è alto e viene valutata quindi l'ipotesi di una tromboprofilassi a lungo termine (tab. II).⁵⁰

Tabella II. Modello predittivo per il TEV associato alla chemioterapia secondo Khorana et al (2007).⁵⁰

Patient characteristic	Risk score
Site of cancer: stomach, pancreas	2
Site of cancer: lung, lymphoma, gynaecologic, bladder, testicular	1
Platelet count $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Haemoglobin < 100 g/l or use of erythropoietin	1
Leucocyte count $> 11 \times 10^9/l$	1
Body mass index ≥ 35	1

- **Obesità:** già nel 1927 è stata suggerita come fattore di rischio per l'embolia polmonare fatale; ad oggi l'obesità è riconosciuta quale fattore di rischio per la malattia tromboembolica venosa in uomini e donne, particolarmente se di età < 40 anni. Il BMI, indice di massa corporea, è calcolato come rapporto tra il peso corporeo in chilogrammi e l'altezza in metri quadrati (kg/m^2) e quando è superiore o uguale a 30 si parla di obesità. In generale, considerando pazienti maschi e femmine affetti da trombosi venosa profonda, il rapporto di rischio tra obesi e non obesi è pari a 2,39. In donne con BMI maggiore di $30 \text{ kg}/\text{m}^2$, il rischio relativo di TVP è 2.4 rispetto alle donne non obese, mentre in donne con un BMI superiore o uguale a $29 \text{ kg}/\text{m}^2$, il rischio relativo di EP è 2.9. Se all'obesità si aggiunge l'utilizzo di un contraccettivo orale, il rischio di TVP addirittura quadruplica, arrivando a 9.8. Per quanto riguarda il sesso maschile, uomini con circonferenza di vita di 100 cm o più manifestano un rischio relativo di TEV pari a 3,9 volte rispetto a uomini con circonferenza di vita inferiore.⁵¹ Sotto il profilo patogenetico, le cause per cui l'obesità si associa ad un aumentato rischio TEV sono molteplici: inattività, aumento della pressione intra-addominale, ridotto ritorno venoso e stati proinfiammatori e protrombotici.⁵² Più in particolare, l'aumento del BMI porta ad un incremento di fattore VII, fibrinogeno, fattore tissutale, inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1), con conseguente compromissione delle fibrinolisi. A tutto ciò, si sommano altre comorbilità, quali il diabete e la sindrome metabolica.⁵³ Quest'ultima si identifica come un insieme di disregolazioni metaboliche quali l'insulino-resistenza, la dislipidemia aterogena, l'obesità centrale e l'ipertensione, la cui patogenesi vede la compresenza di fattori genetici e acquisiti che determinano resistenza all'insulina e un'infiammazione cronica di basso grado.⁵⁴
- **Vene varicose:** sono vene contorte e dilatate, localizzate soprattutto negli arti inferiori, la cui eziopatogenesi coinvolge varie problematiche: predisposizione genetica, incompetenza delle valvole, compromissione delle pareti e aumento della pressione endovenosa.⁵⁵ Rivestono un

importante problema sociale, con una prevalenza che va dal 5% al 30% nella popolazione generale, e una predominanza femminile. Negli Stati Uniti più di 25 milioni di adulti sono colpiti da questa patologia e più di 6 milioni presentano una malattia venosa allo stadio più avanzato. Le vene varicose rientrano nel quadro di insufficienza venosa cronica (CVI), che comprende manifestazioni come iperpigmentazione, eczema venoso, lipodermatosclerosi, atrofia e ulcere guarite o attive.⁵⁶

- **Sindrome da anticorpi antifosfolipidi:** si tratta di una malattia sistemica autoimmune dovuta alla presenza stabile di anticorpi antifosfolipidi, caratterizzata da un quadro clinico complesso con trombosi arteriosa e/o venosa e morbidità ostetrica (aborto spontaneo ricorrente, morte fetale, difetto di crescita intrauterino, pre-eclampsia grave). Può essere associata ad altre patologie autoimmuni, la più frequente è il lupus eritematoso sistemico.⁵⁷

Gli anticorpi comprendono: l'anticoagulante lupico (LAC), gli anticorpi anticardiolipina, antifosfatidilserina, anti- β 2Glicoproteina I. Essi inducono l'attivazione di cellule endoteliali, del complemento, di piastrine, di neutrofili e di monociti.⁵⁸ Analisi recenti indicano anche il coinvolgimento dei neutrofili sotto il profilo dell'espressione del fattore tissutale e del rilascio delle trappole extracellulari dei neutrofili (NETosi), oltre alla sovraregolazione del fattore di crescita per le cellule endoteliali mTOR (acronimo di bersaglio meccanicistico del complesso della rapamicina).

Manifestazioni cliniche aggiuntive, oltre alle trombosi, possono essere: *livedo reticularis*, ulcerazioni cutanee, trombocitopenia, anemia emolitica, cardiopatia valvolare e nefropatia.⁵⁹ Soggetti asintomatici triplo-positivi, ossia positivi agli anticorpi anticardiolipina, anti- β 2GPI e al lupus anticoagulant, presentano un rischio di TEV pari al 5.3% annuo.⁶⁰

- **Trattamenti ormonali:** nelle donne, il rischio di TEV aumenta durante la gravidanza, con l'utilizzo di ormoni contraccettivi e come conseguenza della stimolazione ovarica, nel momento in cui alla sindrome da iperstimolazione si aggiunge il concepimento. In particolare, il rischio durante la gravidanza aumenta di circa 5 volte, mentre l'uso della

contraccezione ormonale combinata (CHC) lo raddoppia. Specificatamente, il rischio di trombosi venosa profonda associato alla CHC è aumentato da 2 a 6 volte. In menopausa, molte donne assumono la terapia ormonale sostitutiva (TOS o HRT), che non è associata solo ad un rischio tumorale, ma anche al rischio di TEV, incrementato da 2 a 4 volte. Risulta quindi necessario che i medici che prescrivono CHC e TOS istruiscano le pazienti sull'aumentato rischio di tromboembolismo venoso e che identifichino ulteriori fattori di rischio coesistenti, per prevenire, per quanto possibile, tali eventi. Infatti, nelle donne ad alto rischio, CHC e TOS devono essere evitate.

Da oltre 40 anni è noto che l'uso di contraccezione ormonale combinata è correlata ad un eccesso di rischio di malattia tromboembolica, soprattutto venosa. Nel 1960, dati provenienti da UK, Danimarca e Svezia hanno riconosciuto la causa nell'eccessivo dosaggio degli estrogeni, tanto che si è proceduto ad una progressiva riduzione dello stesso alla fine del 1960 e all'inizio del 1970. Ad oggi, comunque, il rischio relativo è più alto nelle pillole più recenti, quelle di terza generazione, contenenti desogestrel, gestodene e drospirenone, rispetto a quelle con levonorgestrel che appartengono alla seconda generazione. Anche il tipo di progestinico, infatti, influenza il rischio e i progestinici di seconda generazione, come il levonorgestrel (LNG) e il noretisterone, sono più sicuri di quelli nuovi.⁶¹

La CHC determina diminuzione di livelli di proteine anticoagulanti, come la proteina S, la proteina C e l'antitrombina III, e l'aumento dei procoagulanti, quali TAFI, PAI-1 e D-dimero, stimolando, inoltre, la disfunzione endoteliale.⁶²

Tra le utilizzatrici di CHC, coloro che sono più esposte a TEV sono le donne obese, le fumatrici e quelle con una trombofilia ereditaria.

In presenza di trombofilia ereditaria, il rischio di trombosi venosa profonda aumenta significativamente quando si verifica una gravidanza o se si utilizzano la CHC o la HRT. In effetti, le portatrici eterozigoti per il fattore V di Leiden che assumono contraccettivi orali hanno un rischio di TEV pari a 35 volte rispetto alle donne che non usano CHC e non sono portatrici della

mutazione. Questo rischio è causato da un effetto sinergico delle due condizioni, poiché il rischio legato alla mutazione e quello legato all'uso di contraccettivo, considerati in maniera separata, dovrebbero essere molto più basso. Analogamente, è stato registrato un effetto sinergico, anche se in misura ridotta, per quanto riguarda la pillola e la mutazione della protrombina G20210A.⁶¹

Inoltre, per quanto concerne l'utilizzo di contraccettivi orali di terza generazione, uno studio retrospettivo di coorte familiare ha rilevato in donne con deficit di PS, PC o antitrombina un'incidenza di TEV annuale di 3,5-12%, in base alla presenza di uno o più difetti trombofilici, incidenza che può raggiungere un aumento del rischio di 600 volte rispetto a donne sane che fanno uso di contraccettivo orale.³⁴

Diane 35 è un estroprogestinico contenente ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 mcg, la cui autorizzazione all'immissione in commercio è stata recentemente sospesa dall'Agenzia francese per i medicinali. Nonostante sia indicata solo per il trattamento dell'acne in Francia e in altri Paesi, un tempo Diane 35 è stata ampiamente utilizzata da donne con acne o irsutismo che richiedevano contraccezione. Tuttavia, nel 2002 il Comitato britannico per la sicurezza dei medicinali e l'Agenzia di controllo dei medicinali del Regno Unito ne hanno limitato l'uso alle donne con sintomi di eccesso di androgeni e hanno consigliato la sospensione 3-4 cicli dopo che la condizione trattata si fosse completamente risolta, proprio a causa dei frequenti effetti protrombotici.

Il rischio di tromboembolismo venoso aumenta con la contraccezione non solo per via orale, ma anche per via transdermica, con i sistemi di rilascio endovaginale e per via intramuscolare: il cerotto transdermico, contenente norgestimato, ha un rischio pari a 7,9 volte, mentre l'anello vaginale contraccettivo, contenente etonorgestrel, aumenta il rischio di 6,5 volte rispetto alle donne che non utilizzano contraccezione.⁶¹ Infine, i contraccettivi iniettabili che contengono depot-medrossiprogesterone acetato sono stati associati a un aumento del rischio di trombosi venosa di 3,6 volte rispetto alle non utilizzatrici di contraccettivi ormonali.⁶³

- **Stile di vita (dieta ed esercizio fisico):** adottare uno stile di vita sano significa evitare tutte quelle azioni che a priori si dimostrano nocive per la salute del nostro corpo, tra cui alimentarsi correttamente e svolgere un'attività fisica adeguata alle proprie caratteristiche fisiche. Infatti, la sedentarietà incide sulla lipemia, comportando una diminuzione di colesterolo "buono" HDL e un aumento dei trigliceridi, entrambi associati ad un maggior rischio di trombosi venosa. I trigliceridi in particolare interagiscono con fattori della coagulazione, quali proteina C attivata, fattori VII, VIII, IX e fibrinogeno.⁶⁴ Negli ultimi vent'anni, i tassi di TEV sono aumentati negli adolescenti, per varie cause: diagnostica avanzata, aumento dell'uso di cateteri venosi centrali, di pillole anticoncezionali e di patologie croniche, ma soprattutto aumento esponenziale dell'obesità. L'obesità si correla con uno stile di vita sedentario, che riguarda una dieta scorretta e l'inattività fisica, e che con il dilagare dei dispositivi elettronici (cellulari, tablet, computer) è diventato un'emergenza sociale. Uno studio condotto da Cohorst su quattro adolescenti riporta l'analisi di eventi TEV potenzialmente letali che li hanno colpiti, in un quadro grave di obesità, sedentarietà e immobilizzazione legato alle troppe ore impiegate sui videogiochi.⁶⁵
- **Patologie internistiche:** numerose patologie in ambito internistico sono associate ad un aumento del rischio di tromboembolismo venoso: malattie reumatologiche, sindrome nefrosica, malattie infiammatorie acute intestinali, ictus o paralisi, insufficienza cardiaca congestizia e insufficienza respiratoria acuta.⁶⁶

FATTORI TRIGGER

- **Chirurgia:** Negli USA, dei 150.000-200.000 decessi dovuti a TEV circa un terzo si verifica dopo un intervento chirurgico.⁶⁷ La chirurgia rappresenta un'importante condizione associata a rischio trombotico, soprattutto la chirurgia ortopedica maggiore. Nel 2008 le linee guida dell'*American College of Chest Physicians (ACCP)* descrivevano un'incidenza di TEV pari al 40-80% dopo interventi di chirurgia maggiore ortopedica in mancanza di tromboprolifassi. Perciò, abitualmente quest'ultima è raccomandata con forza negli interventi chirurgici ortopedici.⁶⁸
- **Trauma:** al pari della chirurgia, il trauma rappresenta un importante fattore trigger, infatti tra i pazienti con trauma cranico, danno spinale, fratture femorali o pelviche, circa il 50-60% va incontro a TEV.⁶⁹ I pazienti traumatizzati possono sviluppare una condizione definita coagulopatia acuta del trauma (ACT), che rappresenta un quadro simile alla coagulazione intravascolare disseminata (CID) e si esplica con lesioni dei tessuti, shock ed emodiluizione. Inoltre, questi pazienti presentano una ridotta conta piastrinica e livelli bassi di fibrinogeno e fattore II, con rischio di sanguinamento. In caso di ACT, il paziente traumatizzato ha una disregolazione dell'emostasi, tale che la trombina viene generata in maniera eccessiva rispetto all'entità della ferita, grazie alla somma di procoagulanti che attivano sistematicamente la coagulazione e di livelli ridotti di inibitori, i quali consentono alla trombina di continuare ad agire.⁷⁰
- **Ospedalizzazione per patologie mediche acute:** pazienti ospedalizzati per una patologia medica acuta possono complicarsi e andare incontro ad un episodio TEV.⁶⁶ Il *Padua Prediction Score* riunisce vari indici per individuare i pazienti ad alto rischio tromboembolico: cancro attivo, TEV precedente, ipomobilità e trombofilia nota attribuiscono ciascuno un punteggio di 3; il trauma e/o chirurgia recente, verificatasi da meno di un mese, hanno un punteggio di 2; età superiore a 70 anni, insufficienza cardiaca e/o respiratoria, infarto o stroke, infezione acuta e/o patologia reumatica, obesità e trattamento ormonale in atto hanno singolarmente un punteggio

di 1. Se la somma delle comorbilità del paziente è maggiore di 4, allora il rischio di TEV è elevato e il paziente diventa candidabile alla terapia anticoagulante.⁷¹

- **Gravidanza e post-partum:** durante la gravidanza aumenta il rischio di tromboembolia sia venosa sia arteriosa. Gli ictus e gli infarti hanno un rischio incrementato da 3 a 4 volte, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare da 4 a 5 volte, rispetto alle donne non gravide. Complessivamente, la prevalenza di eventi tromboembolici è di circa 2 per 1000 parti, di cui l'80% è venoso e il rimanente 20% è arterioso. Inoltre, il TEV è responsabile del 10% di tutti i decessi materni.

Quando la trombosi venosa profonda si verifica in gravidanza, è probabile che sia prossimale, massiccia e che interessi l'arto inferiore di sinistra, in quanto le trombosi prossimali, che si verificano sotto l'influenza degli estrogeni, sono più frequentemente a sinistra che a destra. Alcuni studi suggeriscono che questa predominanza sia dovuta ad una stenosi relativa della vena iliaca comune sinistra, tra il corpo vertebrale lombare e l'arteria iliaca comune destra, tuttavia l'eziologia non è stata ancora identificata.

Le trombosi delle vene pelviche rappresentano circa il 10% delle TVP durante la gravidanza e nel post-partum; al di fuori di queste condizioni rimangono rare, con un'incidenza inferiore all'1% di tutti i casi di TVP.

Molteplici cause concorrono all'aumento del rischio di TEV: la diminuzione della capacità venosa e del deflusso correlate al profilo ormonale, l'ostruzione meccanica da parte dell'utero e l'ipomobilità. Tali caratteristiche, sommate al danno vascolare, sono rilevanti, specialmente durante il periodo post-partum, in cui il rischio trombotico è aumentato fino a 20 volte.⁷² In donne con specifici fattori di rischio, dovrebbe essere eseguita la profilassi durante la gravidanza e nelle prime 6 settimane post-partum.⁶¹

- **Lunghi viaggi:** i viaggi di lunga durata sono correlati ad un aumento del rischio di TEV fino a 4 volte. Ciò è causato in maggior misura da due condizioni: l'immobilizzazione e il mantenimento protratto della posizione seduta.⁶⁹

1.3 DIAGNOSI

Il tromboembolismo venoso si compone di due diverse manifestazioni cliniche, la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, la cui diagnosi differisce in virtù di distinte modalità e caratteristiche di presentazione.

EMBOLIA POLMONARE

L'embolia polmonare è definita "La Grande Simulatrice", in quanto i segni e i sintomi clinici non sono specifici. Nella maggior parte dei casi, la patologia viene sospettata nel paziente che presenta dispnea, dolore toracico, presincope o sincope, oppure emottisi. Più nello specifico, la dispnea può essere acuta e grave nell'EP centrale, mentre nell'EP periferica è più frequentemente lieve e transitoria e soprattutto correlata allo sforzo. Talvolta, nel caso di pregressa insufficienza cardiaca o di patologia polmonare, il peggioramento della dispnea è l'unico segno di EP. In tal caso il paziente avverte spesso un dolore toracico pleurítico, determinato da emboli distali che comportano un'irritazione pleurica. Se il dolore di tipo anginoso, l'EP è in generale più importante ed entra in diagnosi differenziale con la sindrome coronarica acuta e la dissezione aortica.

Talvolta, l'EP può essere totalmente asintomatica, rilevata accidentalmente durante indagini diagnostiche eseguite per altro motivo, come nel caso di una neoplasia; raramente, invece, si presenta con instabilità emodinamica.

Oltre ad un'attenta valutazione clinica, per diagnosticare l'embolia polmonare si tiene conto dei fattori predisponenti per il TEV, al fine di determinare la probabilità clinica pre-test di malattia. Uno score molto utilizzato è lo score di Wells, che utilizza diverse variabili: l'EP come diagnosi più probabile; segni o sintomi di TVP; frequenza cardiaca > 100 bpm; immobilizzazione nei precedenti 3 giorni o intervento chirurgico nell'ultimo mese; precedente TVP o EP; emottisi; neoplasia attiva. Una volta ottenuta la stima della probabilità pre-test, si procede con il dosaggio del D-dimero e/o con l'esecuzione di un'angio-TC o di una scintigrafia polmonare.

Il D-dimero è un importante marcatore presente nel sangue, i cui livelli sono elevati in caso di trombosi acuta per l'attivazione concomitante di coagulazione e fibrinolisi. Pur avendo un buon valore predittivo negativo, per cui se normale esclude il TEV, il D-dimero ha un basso valore predittivo positivo, in quanto è elevato in numerose altre condizioni: infezioni, cancro, malattie infiammatorie, gravidanza. Un altro problema risiede nel fatto che la sua specificità nell'EP sospetta diminuisce in modo costante con l'età, fino ad arrivare al 10% se l'età è superiore a 80 anni. Per questo, si è pensato di utilizzare il D-dimero aggiustato per età, migliorando le prestazioni del test nell'anziano; il cut-off è 500 ng/ml per i soggetti con età inferiore ai 50 anni, mentre sopra i 50 anni il cut-off è pari all'età del paziente moltiplicata per 10.

L'angioTC polmonare è l'esame gold standard nei pazienti con sospetta embolia polmonare, in quanto consente di visualizzare le arterie polmonari in modo idoneo, raggiungendo i rami subsegmentali. Le sue sensibilità e specificità sono rispettivamente dell'83% e del 96%, come riportato nello studio *Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)*.¹

Un altro test diagnostico è la scintigrafia polmonare, una procedura eseguita nell'ambito della medicina nucleare che ricerca anomalie del rapporto ventilazione/perfusione. È utilizzata per soggetti con bassa probabilità clinica e radiografia del torace nella norma, in particolare giovani (soprattutto donne), pazienti con storia di anafilassi da mezzo di contrasto iodato, insufficienza renale grave, mieloma o paraproteinemia, o donne in gravidanza, in considerazione della minore esposizione a radiazioni ionizzanti.¹

Per i pazienti gravemente compromessi, la presenza di emboli polmonari massici può essere confermata con un'ecocardiografia. Essa, infatti, consente di visualizzare una dilatazione ventricolare destra, con ipocinesia, e di rilevare alte pressioni a livello dell'atrio di destra.⁴

Il dosaggio di alcuni marcatori può aiutare nella diagnosi di embolia polmonare. Il ventricolo destro viene indagato col dosaggio dei livelli sierici del peptide natriuretico cerebrale (BNP) o del suo precursore (pro-BNP); data l'elevata sensibilità, valori normali si associano ad un alto valore predittivo negativo di

morte nei pazienti con EP. La troponina è un altro marcatore di danno miocardico, che, se elevata, è indice di un aumento del rischio di mortalità ospedaliera.⁷³

Infine, per quanto riguarda l'uso di ecografia toracica, risonanza magnetica e TC ad emissione di singolo fotone, i dati sono limitati, per questo tali indagini non sono raccomandate per l'uso di routine. Tuttavia, possono aiutare nella diagnosi differenziale.⁷⁴ In fig. 5 è illustrato l'algoritmo diagnostico per l'embolia polmonare.

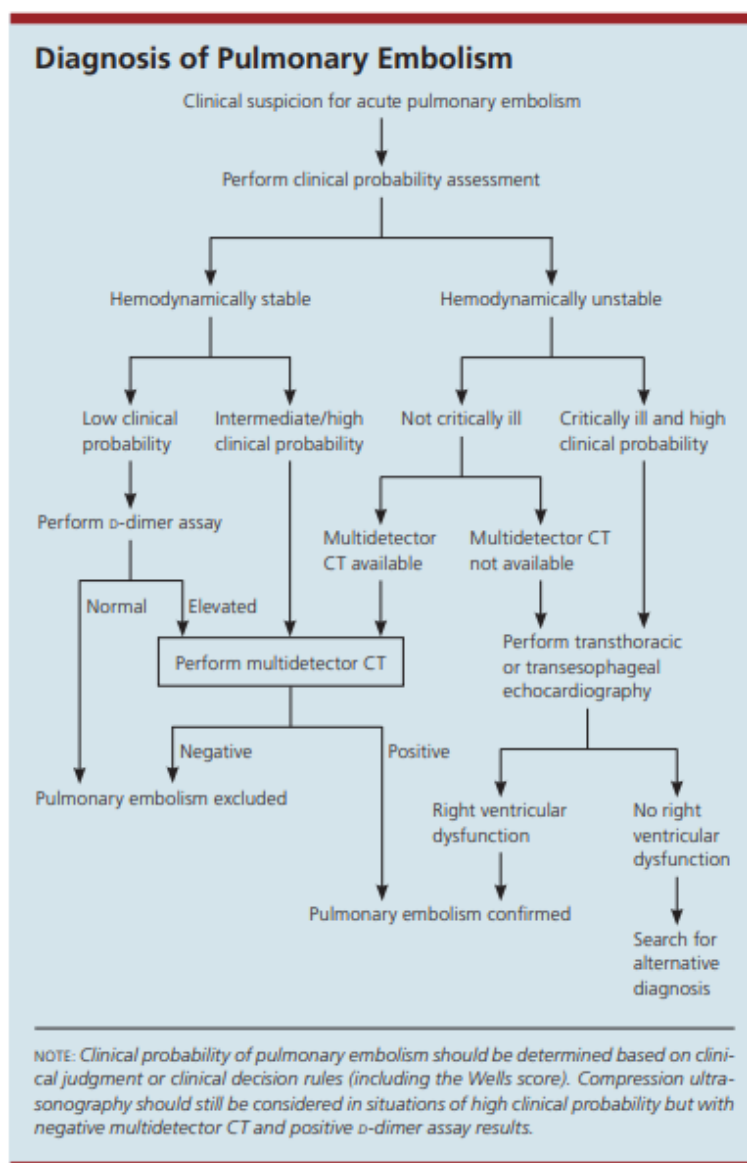


Figura 5. Algoritmo diagnostico per l'embolia polmonare.⁷⁴

TROMBOSI VENOSA PROFONDA

La TVP può verificarsi in modo totalmente sintomatico, oppure mimare un'altra condizione, come un trauma, un'infezione o un'arteriopatia periferica. Anche in questo caso l'iter diagnostico prevede la valutazione della probabilità clinica pre-test calcolata con lo score di Wells semplificato, che divide i pazienti in categorie a basso, intermedio e alto rischio; la prevalenza di TVP è rispettivamente di 5%, 7% e 53% nei tre gruppi. Inoltre possono essere dosati i livelli plasmatici di D-dimero e devono essere eseguiti un'ultrasonografia compressiva (CUS) o un ecocolorDoppler venoso degli arti inferiori (ECD) per la conferma definitiva.⁷⁴

L'ultrasonografia compressiva è un'ecografia venosa che rappresenta l'indagine di scelta nei pazienti con probabile TVP, poiché si tratta di una metodica sicura, non invasiva e poco costosa. Permette di visualizzare le vene dell'arto prima e dopo la compressione, che si effettua tramite la sonda ecografica; tipicamente si esegue sulle vene profonde prossimali, in particolare sulle vene femorali comuni, femorali superficiali e poplitee. In caso di trombosi venosa profonda, si individuano la mancata compressione del lume della vena in risposta alla pressione della sonda, l'imaging diretto del trombo e l'anomalia del flusso spettrale e del color-Doppler. Quando la probabilità pre-test di TVP è intermedia o alta, si dovrebbe subito effettuare un'ecografia a compressione, senza passare per il dosaggio del D-dimero. Infatti, nel paziente sintomatico con trombosi prossimale degli arti inferiori, la CUS ha i valori più alti di sensibilità (dall'89 al 96%) e specificità (dal 94 al 99%); nell'asintomatico, al contrario, la sensibilità si riduce al 47%, pur mantenendo la medesima specificità.

L'ecocolorDoppler venoso (ECD) è un'indagine diagnostica non invasiva, facilmente ripetibile, che impiega ultrasuoni in combinazione con un Doppler ed è utilizzata per lo studio della situazione anatomica e funzionale dei vasi sanguigni.^{2,7}

In fig. 6 è illustrato l'algoritmo diagnostico per la trombosi venosa profonda.

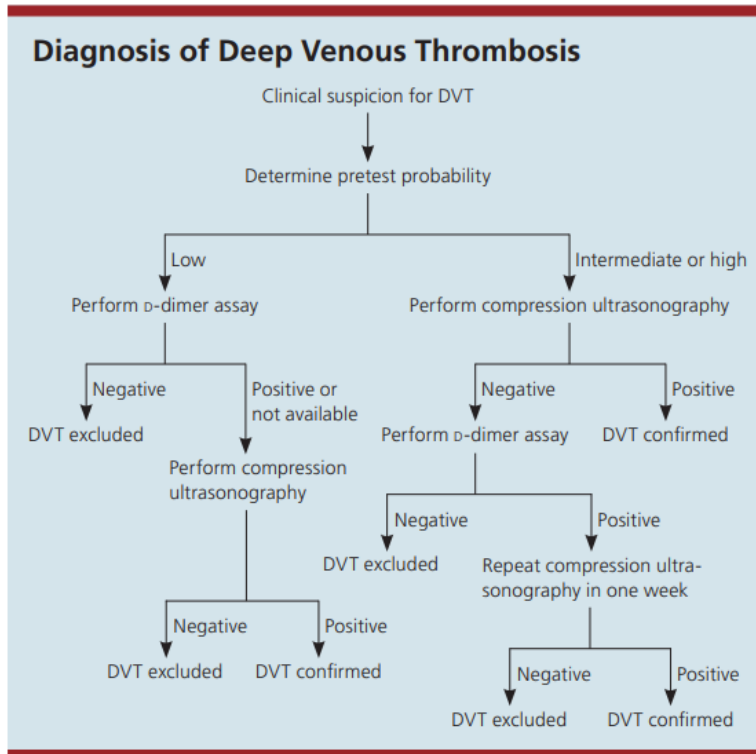


Figura 6. Algoritmo diagnostico per la trombosi venosa profonda.⁷⁴

1.4 TERAPIA

La terapia della malattia tromboembolica venosa si fonda principalmente su due concetti: la terapia primaria, che consiste nella trombolisi o nella rimozione meccanica del trombo (ad esempio attraverso l'embolectomia polmonare), e la terapia anticoagulante che rappresenta, invece, un mezzo di prevenzione secondaria.⁷⁵

La trombolisi è raccomandata dalle linee guida della *American College of Chest Physicians (ACCP)* nei quadri di instabilità emodinamica: se la pressione sistolica è inferiore a 90 mmHg o il paziente ha bradicardia con meno di 40 battiti al minuto, o in caso di: aggravamento dell'insufficienza respiratoria, grave disfunzione ventricolare destra o necrosi miocardica importante e basso rischio di complicanze emorragiche. Le linee guida prevedono l'utilizzo di alteplase.⁴

Il *Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)* è uno score che comprende 11 variabili e identifica in misura affidabile i pazienti a basso rischio di mortalità a 30 giorni (PESI classi I e II). Per stratificare i pazienti in 4 classi di rischio (basso, intermedio-basso, intermedio-alto e alto), secondo le linee guida ESC si possono utilizzare: valutazione dello stato emodinamico, segni di disfunzione ventricolare destra, danno miocardico e ulteriori altri fattori correlati al paziente, come la versione semplificata dello score PESI (sPESI) (tab. III e fig. 7).^{1,76}

Parameter	Original version ²²⁶	Simplified version ²²⁹
Age	Age in years	1 point (if age >80 years)
Male sex	+10 points	—
Cancer	+30 points	1 point
Chronic heart failure	+10 points	1 point
Chronic pulmonary disease	+10 points	
Pulse rate \geq 110 b.p.m.	+20 points	1 point
Systolic BP <100 mmHg	+30 points	1 point
Respiratory rate >30 breaths per min	+20 points	—
Temperature <36°C	+20 points	—
Altered mental status	+60 points	—
Arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	+20 points	1 point

Tabella III. PESI e sPESI score.¹

Risk strata ^a	
Class I: \leq65 points very low 30 day mortality risk (0–1.6%) Class II: 66–85 points low mortality risk (1.7–3.5%)	0 points = 30 day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0–2.1%) \geq1 point(s) = 30 day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5–13.2%)
Class III: 86–105 points moderate mortality risk (3.2–7.1%) Class IV: 106–125 points high mortality risk (4.0–11.4%) Class V: >125 points very high mortality risk (10.0–24.5%)	

BP = blood pressure; b.p.m. = beats per minute; CI = confidence interval.
^aBased on the sum of points.

Early mortality risk		Indicators of risk			
		Haemodynamic instability	Clinical parameters of PE severity and/or comorbidity: PESI class III–V or sPESI ≥ 1	RV dysfunction on TTE or CTPA	Elevated cardiac troponin levels
High		+	(+)	+	(+)
Intermediate	Intermediate–high	-	+	+	+
	Intermediate–low	-	+	One (or none) positive	
Low		-	-	-	Assesment optional; if assessed, negative

©ESC 2019

Figura 7. Stratificazione del rischio per embolia polmonare.¹

Nei pazienti con EP ad alto rischio, la riperfusione primaria è il trattamento di scelta, che nella maggior parte dei casi consiste nella trombolisi sistemica; se quest'ultima è controindicata, si possono scegliere l'embolectomia polmonare chirurgica o il trattamento diretto da catetere percutaneo. Una volta che il paziente si è stabilizzato, può passare dall'anticoagulazione parenterale a quella orale. Nei pazienti a rischio intermedio l'anticoagulazione per via parenterale si associa necessariamente ad uno stretto monitoraggio, mentre nei pazienti a basso rischio l'anticoagulazione può essere prescritta senza distinzione alcuna per via parenterale od orale.¹

La terapia anticoagulante si articola in tre diverse fasi. La prima è la fase iniziale di gestione e riguarda i primi 5-21 giorni dalla diagnosi di TEV; la seconda è la fase intermedia o di trattamento e dura 3 mesi; la terza è la fase estesa e inizia dai 3 mesi, ma non ha alcuna data di arresto pianificata.

Per via parenterale si possono utilizzare l'eparina non frazionata (ENF), l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) e il Fondaparinux. Gli anticoagulanti orali, invece, includono gli antagonisti della vitamina K, che sono inibitori diretti della trombina e del fattore Xa, e i più recenti NAO, nuovi anticoagulanti orali (altresì chiamati DOAC, anticoagulanti orali ad azione diretta). Pur avendo un'efficacia paragonabile ai primi, i DOAC offrono molteplici vantaggi: presentano un minore rischio emorragico, non è necessario uno stretto monitoraggio con l'INR ma vengono assunti a dosaggio fisso e le interazioni farmacologiche sono notevolmente inferiori. I DOAC sono quattro: Apixaban e Rivaroxaban, che

possono essere assunti da subito, Dabigatran ed Edoxaban, che invece richiedono un trattamento iniziale con eparina.

Fase iniziale: nella fase iniziale, il cui scopo è prevenire l'estensione del trombo, la recidiva e lo sviluppo di EP in caso di TVP, si possono somministrare anticoagulanti sia per via parenterale sia per via orale. L'eparina non frazionata è indicata nei pazienti ad elevato rischio emorragico o instabili, negli obesi, nei pazienti sottopeso o con insufficienza renale. Negli altri casi, si opta per la somministrazione o di eparina a basso peso molecolare (100UI/Kg x 2 volte die) o di Fondaparinux (5 mg per peso <50Kg, 7.5 mg per peso tra 50 e 100 Kg, 10 mg per peso >100 kg), considerando che il secondo ha una minor probabilità di indurre Trombocitopenia indotta da Eparina (HIT).

Per via orale, i DOAC rappresentano la prima scelta, a meno di controindicazioni particolari. La terapia con VKA è indicata nelle seguenti situazioni: sindrome da anticorpi antifosfolipidi, obesità o eccessiva magrezza, insufficienza renale con eGFR < 15 ml/min/1.73 m² o dialisi.

La terapia con VKA deve essere condotta per almeno 5 giorni in associazione alla terapia parenterale, fino a quando non si raggiunge un INR ≥ 2 per almeno due volte consecutive, quando si può sospendere la terapia parenterale e continuare solo col dicumarolico, mantenendo un INR tra 2 e 3.

Fase intermedia: il paziente prosegue con la terapia orale, ossia col DOAC o con il Warfarin. Nei pazienti con neoplasia attiva del tratto gastrointestinale o genitourinario, essendo ad elevato rischio di sanguinamento, è preferibile utilizzare l'eparina a basso peso molecolare.

Trattamento estensivo: decidere se proseguire o meno con la terapia anticoagulante, oltre i primi 3-6 mesi, è difficile. Data la possibilità di sanguinamento e il rischio di recidiva, bisogna valutare bene il rapporto rischio-beneficio. È possibile, comunque, optare per una riduzione della dose, se il paziente viene trattato con Apixaban e Rivaroxaban e non manifesta rilevanti fattori di rischio trombotico.⁷⁷

Il filtro cavale ha indicazione esclusivamente in caso di controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante o di frequenti recidive TEV nonostante l'utilizzo di un'adeguata anticoagulazione.⁷⁷

2. RECIDIVA DI MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA

Nei pazienti con tromboembolismo venoso, il rischio di recidiva è elevato: dopo l'interruzione dei tre mesi di terapia anticoagulante in pazienti con TEV non provocato, il rischio di recidiva aumenta negli anni, partendo da un 10% nel primo anno, arrivando al 16% a 2 anni, al 25% a 5 anni e al 36% a 10 anni; il 4% del totale degli eventi risulta fatale.

In realtà, il trattamento prolungato si dimostra altamente efficace nel ridurre il rischio di TEV ricorrente; tuttavia questo beneficio non si mantiene con l'interruzione del trattamento e la durata ottimale dell'anticoagulazione rimane non del tutto chiarita. Infatti, la decisione di interromperla a tre mesi o continuarla a tempo indeterminato dipende principalmente dal rapporto rischio-beneficio connesso alla prosecuzione della terapia anticoagulante.^{78,79}

Gli eventi TEV non sono tutti uguali e per stratificare il rischio di recidiva a lungo termine è importante distinguere gli eventi idiopatici (o *unprovoked*) dagli eventi secondari (o *provoked*).⁸⁰

Negli ultimi 15 anni, molti studi si sono concentrati sulla prevenzione secondaria del TEV, identificando tre classi di rischio di recidiva dopo l'interruzione del trattamento anticoagulante.

Nella classe I rientrano i pazienti con un forte fattore di rischio transitorio o reversibile, spesso un intervento di chirurgia maggiore, che è stato responsabile dell'evento; in questo gruppo il rischio di recidiva è basso, inferiore al 3% annuo. Nella classe II rientrano i pazienti con TEV dovuto alla presenza di un debole fattore di rischio transitorio o reversibile, o di un fattore di rischio persistente non maligno per la trombosi; esempi sono dati dall'utilizzo della terapia estroprogestinica, gravidanza o puerperio, intervento chirurgico minore, un lungo viaggio aereo, presenza di una patologia autoimmune o di una malattia infiammatoria cronica o pazienti in cui non è identificabile alcun fattore di rischio; il rischio di recidiva è moderato, pari al 3-8% annuo. Nella classe III rientrano i pazienti con condizioni protrombotiche persistenti, quali una neoplasia attiva o la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, e i pazienti con più episodi TEV non dovuti a fattori di rischio

maggiori transitori o reversibili.¹ In fig. 8 è rappresentato il rischio di recidiva nelle tre classi sopraelencate.

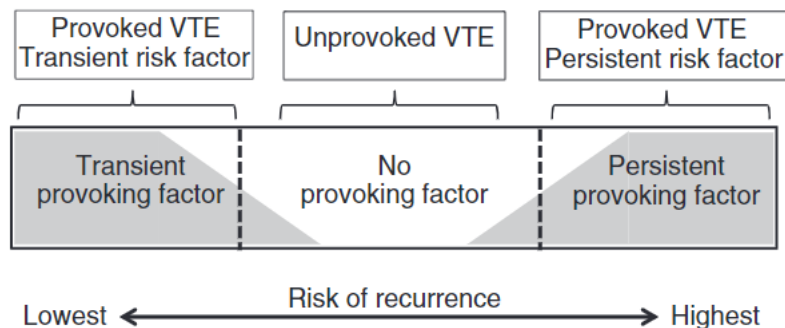


Figura 8. Tromboembolia venosa provocata e non provocata in base alla presenza, al tipo e all'entità dei fattori scatenanti.¹

In pazienti con trombosi venosa profonda o embolia polmonare provocata da un fattore di rischio reversibile maggiore o minore, come ad esempio dall'utilizzo di estrogeni, l'anticoagulazione viene interrotta a 3 mesi. In caso di patologia estesa, la terapia può essere prolungata fino a 6 mesi.

Quando però il fattore di rischio è effettivamente reversibile e molto minore, come un volo di 8 ore o un viaggio prolungato in auto o un lieve stiramento muscolare del polpaccio, la terapia può essere continuata a tempo indeterminato, se questa è la preferenza espressa dal paziente, soprattutto se l'evento è stato rilevante, il rischio emorragico è basso ed i sintomi persistono. Saranno, tuttavia, necessarie delle rivalutazioni periodiche del rapporto rischio-beneficio.

Nei pazienti con TEV dovuto ad un fattore persistente, come il cancro o una malattia infiammatoria cronica intestinale attivi, nonché nei pazienti con un secondo episodio TEV idiopatico, è indicata l'anticoagulazione a tempo indeterminato.

In un primo evento idiopatico, la decisione di proseguire la terapia a tempo indeterminato è più difficile. Nei maschi il rischio di recidiva è maggiore, quindi sarebbe indicato il trattamento a lungo termine, come anche nel caso di EP idiopatica massiva nelle femmine. Sono state a tale proposito elaborate diverse strategie per monitorare la situazione, come ad esempio il controllo del D-dimero

e degli anticorpi antifosfolipidi a un mese dalla sospensione della terapia, per aiutare nella decisione di proseguire o meno l'anticoagulazione.

La terapia deve essere comunque sempre monitorata periodicamente ed interrotta allorquando il rischio associato al sanguinamento superi il rischio di recidiva.⁷⁹

In fig. 9 è illustrato un modello di algoritmo terapeutico del TEV.

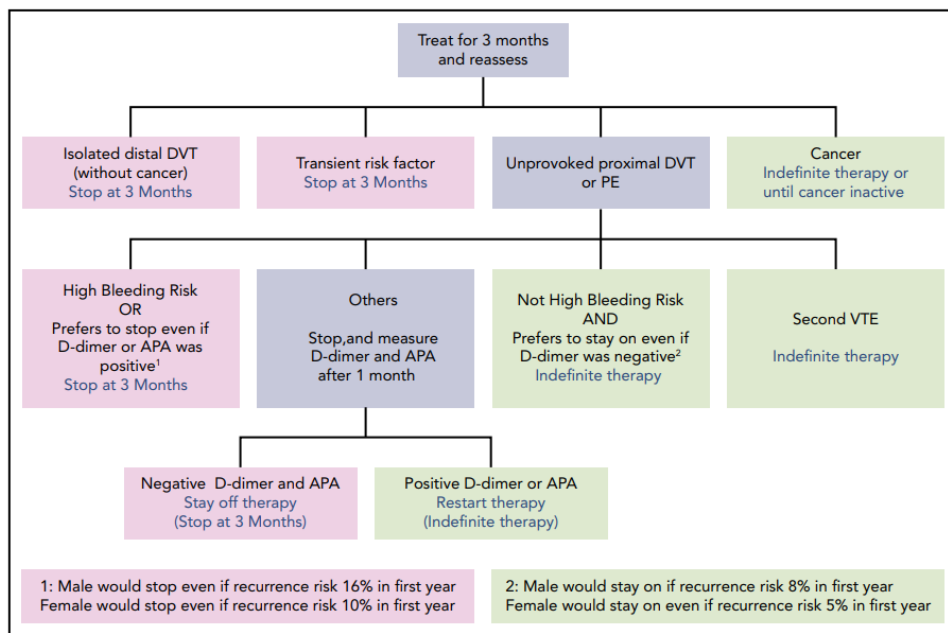


Figura 9. Algoritmo terapeutico TEV.⁷⁹

2.1 FATTORI DI RISCHIO DI RECIDIVA DI MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA

PREDITTORI CLINICI

SESSO: il sesso maschile è associato ad un maggior rischio di recidiva. Specificatamente, il tasso di TEV ricorrente negli uomini è 1.4 volte maggiore rispetto alle donne. Confrontando l'incidenza cumulativa in pazienti che hanno avuto un primo episodio di TEV non provocato e a cui è stata successivamente interrotta la terapia anticoagulante, si registrano questi dati: nell'uomo l'incidenza è del 18,3% a 2 anni, mentre nella donna è del 13.6%; a 5 anni è del 28,6% nell'uomo e del 21.2% nella donna; a 10 anni è del 41,2% nell'uomo e del 28.8% nella donna.⁷⁸

ETA': non è chiaro se l'età rappresenti un fattore di rischio di recidiva di malattia tromboembolica venosa. In alcuni studi, tra cui quello condotto da Hansson, non sono state riportate differenze del tasso di recidiva considerando il sesso, mentre White, ad esempio, in alcuni suoi studi, ha registrato un aumento di incidenza di recidiva nella popolazione giovanile.^{81,82}

SOVRAPPESO ED OBESITA': l'effetto dell'eccesso di peso corporeo sul rischio di trombosi venosa ricorrente è dubbio. Anche in questo caso, alcune analisi suggeriscono una correlazione, avendo rilevato un hazard ratio aggiustato di recidiva pari a 1,3 per i pazienti in sovrappeso e 1,6 per i pazienti obesi, rispetto ai soggetti con peso normale; altre analisi invece smentiscono tali dati, affermando che il BMI non sembra costituire un predittore utile per il rischio di ricorrenza TEV, in qualunque fascia d'età.^{83,84}

SINDROME METABOLICA: come visto per età, sovrappeso ed obesità, la correlazione tra sindrome metabolica e il rischio di recidiva di eventi TEV non è definita, essendoci studi discordanti che la sostengono o la sconfessano.^{84,85}

LOCALIZZAZIONE PRIMO EVENTO: i pazienti che hanno avuto un primo episodio di TVP distale presentano un rischio di recidiva molto inferiore rispetto a coloro che hanno avuto una TVP prossimale, un'EP isolata o un'EP insieme ad una TVP. Infatti, il tasso aggregato di TEV ricorrente nel primo anno dopo l'interruzione dell'anticoagulazione è di 1,9 eventi per 100 anni-persona nel caso di TVP distale non provocata; il dato sale a 10,6 eventi per 100 anni-persona se la TVP è prossimale non provocata, mentre per l'EP isolata non provocata si parla di 7,7 eventi per 100 anni-persona. Inoltre, pazienti con TVP prossimale hanno un tasso di recidiva pari a 1,4 volte quello di pazienti con EP isolata e 0,9 volte il tasso di pazienti con EP più TVP. Da ciò si evince che la ricorrenza TEV dipende in larga misura anche dal sito dell'evento iniziale.⁷⁸

TIPO DI PRIMO EVENTO: eventi provocati da un importante fattore di rischio transitorio, quali interventi chirurgici o traumi, hanno un rischio di recidiva a lungo termine decisamente inferiore rispetto a TEV di natura idiopatica o secondaria a fattori di rischio persistenti o transitori minori. Pazienti che sono andati incontro a TEV entro 3 mesi da un fattore di rischio transitorio maggiore possono essere sottoposti a terapia anticoagulante orale a breve termine (3 mesi), in quanto il rischio di recidiva è basso in relazione al fatto che il fattore scatenante la trombosi non è più presente. È stato confermato, inoltre, che per un primo evento secondario, il rischio non solo è basso, ma anche si riduce progressivamente nel tempo.⁸⁶

PERSISTENZA DI RESIDUO TROMBOTICO: la trombosi venosa residua (RVT) è definita come l'incomprimibilità venosa di almeno 4 mm all'ultrasonografia a compressione (CUS). Essa, insieme al test del D-dimero, è stata proposta come marcatore per la valutazione del rischio individuale di trombosi ricorrente e, quindi, per aiutare nella decisione di proseguire o meno con la terapia anticoagulante. Sembra che i pazienti per cui si registrano RVT e D-dimero negativi dopo 3 o 6 mesi di terapia siano pazienti a basso rischio di recidiva, motivo per cui l'anticoagulazione può essere sospesa.⁸⁷

Più recentemente, tuttavia, la metanalisi di Donadini et al. ha dimostrato un ruolo modesto del residuo trombotico nel predire il rischio di recidiva, più marcato quando misurato a 3 mesi e meno importante quando misurato a 6 mesi dalla diagnosi. Allo stato attuale, quindi, il residuo trombotico si presenta insufficiente a predire il rischio di recidiva quando utilizzato da solo; se associato, invece, ad altri fattori di rischio ha una sua utilità.⁸⁸

DURATA DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE: l'importanza della durata della terapia anticoagulante è spiegata dal fatto che, se la si riduce da 3 o 6 mesi a 1 o 1,5 mesi, si registra un aumento importante della recidiva, pari quasi al doppio. Nei primi sei mesi di follow-up, il tasso di recidiva è massimo, in seguito cala progressivamente, fino a dimezzarsi nei successivi 18 mesi. Questo non si verifica nei casi più gravi, cioè in pazienti con trombosi venosa profonda prossimale non provocata o embolia polmonare: essi presentano un alto rischio di recidiva ogni volta che interrompono il trattamento, motivo per cui di solito sono avviati al trattamento anticoagulante indefinito.⁸⁹

NEOPLASIA: la neoplasia attiva determina un aumento del rischio di TEV ricorrente stimabile da 2 a 9 volte, oltre ad un rischio di morte che risulta triplicato. La prevenzione delle recidive con terapia anticoagulante *long-term* sarebbe quindi importante per la sopravvivenza a lungo termine; tuttavia in questa tipologia di pazienti anche il rischio di sanguinamento associato al trattamento è maggiore della norma. Per questo, non è possibile effettuare una profilassi estensiva del TEV a tutti i pazienti con cancro attivo. Alcuni predittori indipendenti della recidiva TEV sono il sito tumorale, lo stadio e la progressione del tumore. Il rischio è maggiore in pazienti con cancro cerebrale, polmonare, pancreatico, ovarico o con disturbi mieloproliferativi o mielodisplastici. Anche nei pazienti con cancro allo stadio IV o con progressione dello stesso, o che presentano paresi degli arti inferiori, il rischio di recidiva è maggiore e per questo dovrebbero essere indirizzati ad una profilassi secondaria estensiva.⁹⁰

GRAVIDANZA: nelle donne con episodi pregressi di TEV in corso di gravidanza vi è un alto rischio di recidiva durante le gravidanze successive e nel periodo post-partum, rischio stimato intorno al 6-10%. Tutti gli eventi recidivanti si verificano per la metà dei casi nelle 40 settimane di gravidanza e per metà nelle 6 settimane post-partum; si deduce, pertanto, che il rischio è maggiore dopo il parto.⁶²

In queste donne, l'utilizzo della profilassi secondaria riduce il rischio del 75% nei periodi ante- e post-partum, con l'ulteriore vantaggio di non aumentare significativamente l'emorragia maggiore, l'osteopenia, la frattura o la trombocitopenia indotta da eparina. Poiché il tromboembolismo venoso, in particolare l'embolia polmonare, rappresenta la sesta causa di morte materna negli USA e la prima in UK e Irlanda, questi dati assumono connotati ancora più significativi. Tra le donne con un precedente TEV, quelle a rischio più alto di recidiva in corso di gravidanza sono coloro che hanno manifestato un TEV idiopatico o legato all'uso di terapia estroprogestinica e quelle con storia familiare positiva al TEV, tra cui l'omozigosi del fattore V di Leiden, la mutazione della protrombina o i deficit di antitrombina III, proteina C o proteina S.⁹¹

UTILIZZO DI TERAPIA ESTROPROGESTINICA: in donne che hanno manifestato un primo episodio di TEV ormone-correlato, il rischio di recidiva TEV è inferiore rispetto a quello di donne con un primo episodio non provocato, dopo la sospensione del contraccettivo orale. In particolare, il rischio di recidiva di TEV nelle donne che utilizzano terapia estroprogestinica è inferiore del 28% rispetto a coloro che non ne usufruiscono.⁹²

SINDROME POST-TROMBOTICA: se dopo un primo evento TEV si verifica la sindrome post-trombotica, è più probabile che in futuro si manifesti una recidiva. I motivi includono il reflusso venoso, l'incompetenza vascolare e la non completa ricanalizzazione del vaso venoso.⁹³

PREDITTORI LABORATORISTICI

D-DIMERO: il riscontro di livelli elevati di D-dimero, in seguito all'interruzione della terapia anticoagulante per TEV provocato da un fattore di rischio transitorio minore, si correla ad un aumento del rischio di recidiva.⁹⁴

Misurare il D-dimero, quindi, può aiutare nella decisione sul proseguimento o meno del trattamento, non solo per quanto riguarda i livelli misurati alla sospensione del trattamento antitrombotico, ma anche per quelli misurati al basale, al momento della diagnosi di TEV. Ad esempio, in uno studio su 454 pazienti con storia di un TEV, il ravvisare di un D-dimero basso, (inferiore a 1500 ng/mL) al momento della prima diagnosi di TEV ha permesso di identificare un quarto dei pazienti come riconducibili ad un basso rischio di recidiva.⁹⁵

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: rispetto ai pazienti con insufficienza renale cronica lieve o assente, nei pazienti con IRC da moderata a severa il tasso di TEV recidivante è maggiore; risulta tuttavia più frequente anche il sanguinamento maggiore, solitamente a livello gastrointestinale.⁹⁶

In generale, nell'insufficienza renale si riscontrano livelli aumentati di biomarkers infiammatori e procoagulanti, tra cui proteina C reattiva (PCR), interleuchina 6 (IL-6), fibrinogeno, fattore VII, fattore VIII e D-dimero, probabilmente a causa dell'aumento della loro produzione e della diminuzione della clearance. L'infiammazione e l'ipercoagulabilità sono presenti già nelle prime fasi della malattia renale e ciò può spiegare non solo l'aumento del tasso di incidenza delle recidive TEV, ma anche più in generale l'alta prevalenza di patologie cardiovascolari tra le persone che sviluppano la malattia renale allo stadio terminale (ESRD).⁹⁷

ACIDO URICO: l'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine e induce danno vascolare attraverso la formazione dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS), che provocano infiammazione delle cellule endoteliali e proliferazione delle cellule muscolari lisce, oltre all'inibizione della vitalità dei cardiomiociti attraverso la via ERK/P38. Alti livelli di acido urico si associano a quelli di proteina C-reattiva,

interleuchina 6, citochine infiammatorie e fattore di necrosi tumorale α (TNF- α).⁹⁸ Lo studio ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Community Study*) condotto su 14.126 partecipanti di età compresa tra 45 e 64 anni, è stato il primo a rilevare un'associazione tra alti livelli di acido urico e aumento del rischio di eventi TEV, ma è stato presso l'ospedale di Treviso che si è scoperto il nesso tra iperuricemia e aumentato rischio di recidiva: si è visto che per ogni aumento di 1 mg/dl di acido urico sierico il rischio di recidiva TEV aumenta del 30%. La correlazione rimane significativa anche dopo aggiustamento per età, sesso, BMI, tipo di TEV, funzionalità renale e presenza di ipertensione. Inoltre, l'aumento del rischio di recidiva risulta più evidente per valori di acido urico superiori a 4.37 mg/dl.⁹⁹

PROFILO LIPIDICO: per quanto concerne il rischio di recidiva di eventi TEV, il ruolo del profilo lipidico non è chiaro, infatti solo alcune analisi hanno registrato un'associazione tra alterati livelli di colesterolo e ricorrenza.

Ad esempio, in uno studio prospettico condotto da Morelli e altri, è emerso che nessuno dei lipidi, comprendenti colesterolo totale, LDL, trigliceridi, HDL e apolipoproteine B e apo A1, sembra avere un impatto sul rischio di recidiva in gruppi specifici.¹⁰⁰ D'altro canto, uno studio austriaco condotto da Eichinger ha rilevato che i pazienti con un primo evento TEV idiopatico, in cui i livelli di apolipoproteina A1 e HDL sono alti, hanno una riduzione del rischio di tromboembolia venosa ricorrente.¹⁰¹

GLICEMIA: anche in questo caso i dati presenti in letteratura sono discordanti, perciò sono necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo della glicemia come predittore di recidiva tromboembolica.

GLOBULI ROSSI ED EMATOCRITO: l'iperviscosità e l'iperaggregazione dei globuli rossi sono anomalie protrombotiche che risultano determinate in maniera significativa dalla concentrazione plasmatica di fibrinogeno. L'aggregazione a basse velocità aumenta notevolmente la viscosità del sangue, al contrario, a tassi elevati, gli agglomerati si disperdono e in questo modo la viscosità diminuisce. È stato rilevato recentemente che l'iperfibrinogenemia incrementa l'intervallo di

confidenza del rapporto di rischio di recidiva di trombosi venosa profonda al di sopra dell'unità. Inoltre, pazienti con fattori di rischio persistenti di TVP presentano livelli più elevati di fibrinogeno plasmatico, aggregazione dei globuli rossi e viscosità plasmatica, rispetto a pazienti con fattori di rischio transitori. Dunque, è corretto ritenere che l'anomalia di tali parametri cooperi al mantenimento del rischio di trombosi venosa profonda.¹⁰² Inoltre, anche l'ematocrito è associato al rischio di recidiva in pazienti con un primo evento tromboembolico idiopatico.¹⁰³

TROMBOFILIA: l'ampio studio denominato MEGA (*Multiple Environmental and Genetic Assessment*) ha accertato che eseguire i test per la ricerca di una trombofilia ereditaria non riduce l'incidenza della recidiva di TVP. Secondo le linee guida, pertanto, i test non sono indicati per tutti i tipi di pazienti, ma solo per pazienti selezionati, per i quali la presenza della trombofilia stessa influisca sulla durata della terapia anticoagulante. Tali pazienti includono: bambini affetti da *purpura fulminans*, donne in gravidanza a rischio di TVP, soggetti che hanno avuto una TVP in età precoce (< 40 anni) e soggetti che appartengono a famiglie apparentemente predisposte alla trombosi (presenza di almeno altri due familiari sintomatici).¹⁰⁴

Le trombofilie maggiori che, in seguito ad un primo TEV verificatosi senza un fattore di rischio maggiore reversibile, possono richiedere la terapia anticoagulante a lungo termine sono rappresentate da: deficit di antitrombina III, di proteina C o proteina S e l'omozigosi e la doppia eterozigosi per il fattore V di Leiden e la mutazione G20210A della protrombina.

Pazienti con eterozigosi del fattore V di Leiden presentano un rischio di recidiva TEV che è solo moderatamente aumentato. In presenza, invece, di doppia anomalia genetica, come la doppia eterozigosi per FV Leiden e la mutazione della protrombina oppure dell'associazione tra FV Leiden e l'iperomocisteinemia, il rischio trombotico complessivo e il rischio di recidiva TEV sono entrambi aumentati.¹⁰⁵ Il deficit familiare della proteina S determina un rischio di recidiva annuale di TVP del 6-10%, che è importante confrontare col rischio di un primo evento TVP, stimabile allo 0,7% l'anno.¹⁰⁶ Infine, in soggetti con deficit di

antitrombina III, nonostante siano sottoposti ad anticoagulazione a lungo termine, si può comunque riscontrare un aumentato rischio di recidiva di tromboembolismo venoso, valutato stabilmente al 2.7% annuo.³¹

NON RAGGIUNGIMENTO DI aPTT TERAPEUTICO IN CORSO DI EPARINA PER VIA ENDOVENOSA: è confermato che il mancato raggiungimento di un aPTT terapeutico, dopo l'inizio della terapia eparinica, risulta essere associato in modo indipendente ad un aumento del rischio di recidiva di malattia tromboembolica venosa, verosimilmente per la presenza di resistenza all'eparina dovuta ad elevati livelli di FVIII circolante.¹⁰⁷

3. SCORE PREDITTIVI DI RECIDIVA

Considerando il tema della prevenzione della recidiva di TEV, l'obiettivo è quello di trovare nel singolo paziente un equilibrio tra il rischio di recidiva di trombosi ed il rischio di sanguinamento. Infatti nell'ipotesi di un'interruzione del trattamento anticoagulante può verificarsi un aumento del rischio di recidiva di trombosi, così come la prosecuzione della terapia anticoagulante può accentuare, anche in modo significativo, il rischio di sanguinamento. Di conseguenza, è fondamentale distinguere pazienti con maggiore rischio di recidiva TEV rispetto ad altri con maggior rischio di sanguinamento. Bisogna, inoltre, tenere presente come il gruppo TEV idiopatico, per la sua caratteristica eterogenea, presenti un'alta variabilità sul rischio di recidiva di TEV.

Da qui l'interesse medico-scientifico nell'affrontare ad ampio spettro modelli prognostici per la recidiva di TEV, utilizzando score predittivi di rischio basati sull'applicazione combinata di vari predittori, quali età, sesso, biomarcatori. Tra questi, i più validati sono l'*HERDOO2 Scoring System*, il *DASH score* ed il *Vienna prediction model*.

3.1 HERDOO2 SCORING SYSTEM

L'*HERDOO2 Scoring System* è un predittore di recidiva preposto al riconoscimento delle pazienti donne che sono state affette da un primo episodio TEV idiopatico, per le quali è possibile sospendere la terapia anticoagulante dopo 5-7 mesi dall'evento. Infatti, lo score identifica donne con un rischio annuale di tromboembolismo venoso inferiore al 3%, cioè abbastanza basso per poter ragionevolmente interrompere la terapia anticoagulante. Questo score non può essere applicato al sesso maschile (tab. IV).

I parametri che vengono presi in considerazione sono i seguenti: iperpigmentazione, edema, arrossamento in una gamba, D-dimero ≥ 250 $\mu\text{g/L}$ durante l'assunzione di warfarina, obesità, età ≥ 65 anni. In presenza di punteggio ≥ 2 le donne ad alto rischio di recidiva se la terapia anticoagulante viene sospesa. In uno studio di coorte prospettico multicentrico, il 52% delle donne presentava 0

o 1 di tali caratteristiche ed è stato riscontrato un rischio annuo di recidiva dell'1.6% (IC 95% 0.3%-4.6%), mentre nelle donne che presentavano 2 o più di questi caratteri il rischio raggiungeva il 14.1% (IC 95% 10.9%-17.3%). Nelle prime la terapia poteva essere ragionevolmente sospesa dopo 6 mesi di trattamento dall'evento TEV non provocato, mentre nelle seconde era necessario proseguirla.¹⁰⁸

Lo score *HERDOO2* è stato, inoltre, validato in uno studio di coorte prospettico multinazionale quale indice di riconoscimento di donne a basso rischio di recidiva TEV, soprattutto se di età inferiore a 50 anni, per le quali, pertanto, è possibile interrompere la terapia anticoagulante.¹⁰⁹

Tabella IV. *HERDOO2 Scoring System*¹⁰⁸

Fattori di rischio		Punteggio
H	Iperpigmentazione (Hyperpigmentation)	1
E	Edema	1
R	Arrossamento (Redness) in una gamba	1
D	D-dimero $\geq 250 \mu\text{g/l}$	1
O	Obesità, BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	1
O	Età (Older age) ≥ 65 anni	1
2	Donne ad alto rischio di recidiva se terapia anticoagulante sospesa	
Punteggio <i>HERDOO2</i> totale		
<ul style="list-style-type: none"> • 0 o 1: rischio di recidiva annuo basso, è giustificata la sospensione della terapia anticoagulante dopo 3-6 mesi. • ≥ 2: rischio aumentato, prendere in considerazione il mantenimento della terapia anticoagulante per un periodo più lungo, a meno che non ci sia un significativo rischio emorragico. 		

3.2 DASH SCORE

Il *DASH score* è utile per prevedere il rischio di recidiva nei pazienti con un primo episodio di tromboembolismo venoso non provocato. Esso prende in considerazione quattro diversi parametri: il D-dimero, l'età, il sesso e la terapia ormonale (tab. V). Il D-dimero aumentato dopo l'interruzione dell'anticoagulazione, l'età inferiore ai 50 anni, il sesso maschile e la presenza di TEV non associato alla terapia ormonale (nelle donne) sono i principali predittori di recidiva. Il *DASH score* identifica i pazienti con un rischio di recidiva annuale sufficientemente basso, pari a circa 3.1% annuo, tale da giustificare l'interruzione della terapia anticoagulante. Inoltre, nei pazienti con punteggio inferiore o uguale a 1, è giustificata la sospensione della terapia anticoagulante dopo un periodo iniziale di almeno tre mesi, mentre nei pazienti con indice superiore a 2 è indispensabile considerare il prolungamento della terapia per un tempo indefinito.¹¹⁰

Uno studio retrospettivo indipendente di coorte ha confermato l'efficacia del *DASH score* nel predire il rischio di recidiva, in particolare nei giovani (< 65 anni), e ha verificato che nei pazienti con punteggio inferiore o uguale a 1 il rischio di recidiva risulta inferiore al 5%. In età avanzata, superiore a 65 anni, il rischio di recidiva è superiore al 5% anche nei soggetti con punteggi più bassi.¹¹¹

Tabella V. *DASH score.*¹¹⁰

Fattori di rischio	Punteggio
• Età < 50 anni	1
• D-dimero elevato (misurato 3-5 settimane dopo la sospensione della terapia anticoagulante, considerato positivo se ≥ 500 ng/ml e determinato con tecnica quantitativa)	2
• Sesso maschile	1
• TEV associato a terapia ormonale	-2

Punteggio DASH totale

- ≤ 1 : rischio di recidiva annuo basso, è giustificata la sospensione della terapia anticoagulante dopo 3-6 mesi.
 - ≥ 2 : rischio aumentato, prendere in considerazione il mantenimento della terapia anticoagulante per un periodo più lungo, a meno che non ci sia un significativo rischio emorragico.
-

3.3 VIENNA PREDICTION MODEL

Il *Vienna Prediction Model* è utile per calcolare il rischio e l'incidenza cumulativa di recidiva associati ad ogni paziente e si basa sull'utilizzo di un nomogramma che considera tre fattori di rischio: il sesso, la localizzazione iniziale dell'evento tromboembolico e il livello di D-dimero; quest'ultimo, in particolare, definito come variabile continua e non dicotomizzata. Questo score è finalizzato al riconoscimento di pazienti affetti da un primo episodio TEV di natura idiopatica che presentano un rischio di recidiva sufficientemente basso da giustificare l'interruzione della terapia anticoagulante dopo 3-6 mesi (tab. VI).¹¹²

Mentre in un primo momento il *Vienna Prediction Model* era limitato alle prime tre settimane dopo la sospensione della terapia, successivamente il suo utilizzo è stato esteso fino a 15 mesi dopo la stessa. Sia la versione iniziale sia quella aggiornata possono essere adottate per predire con discreta fiducia il rischio di recidiva, anche se la seconda non distingue correttamente i soggetti a rischio e non a rischio di recidiva nel totale dei pazienti con età superiore a 65 anni.^{113,114}

Tabella VI. *Vienna Prediction Model.*¹¹²

Fattori di rischio

- Sesso: M > F
 - Presentazione TEV: EP > TVP prossimale > TVP distale
 - D-dimero misurato 3 settimane dopo la sospensione della terapia anticoagulante, considerato positivo se $\geq 100 \mu\text{g/l}$ con tecnica ELISA, dove maggiore è la concentrazione, maggiore è il rischio di recidiva
-

Concludendo, i modelli attualmente disponibili per prevedere il rischio di ricorrenza TEV in pazienti con un primo evento non provocato presentano diverse limitazioni. In primo luogo, la definizione di TEV idiopatico non è univoca. In secondo luogo, per due dei modelli non è ancora disponibile una convalida esterna sufficiente, perciò è opportuno realizzare nuovi studi affinché possano essere adottati routinariamente nella pratica clinica. Infine, anche l'effetto del modello sulla decisione clinica e, soprattutto, sugli esiti dei pazienti dovrebbe essere analizzata attraverso uno studio clinico randomizzato.¹¹⁵

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del presente studio è quello di analizzare i predittori di recidiva in pazienti con storia di un primo episodio tromboembolico venoso, considerando sia i fattori di rischio già utilizzati correntemente nella pratica clinica, sia nuovi predittori bioumorali che sono emersi nella letteratura più recente. Ulteriore scopo dello studio è quello di esplorare il rischio di recidiva discriminando i pazienti sulla base della sede dell'evento primitivo: TVP prossimale associata o meno ad EP, versus TVP distale.

MATERIALI E METODI

1.DISEGNO DELLO STUDIO E SELEZIONE DEI PAZIENTI

Nel presente studio prospettico osservazionale di coorte, sono stati arruolati 466 pazienti, cui era stata diagnosticata precedentemente una TVP agli arti inferiori e/o EP. I pazienti sono stati sottoposti a visite di controllo tra ottobre 2010 e ottobre 2022 presso l'Ambulatorio Angiologico della Medicina Interna I dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso.

In fig. 10 è descritto il disegno dello studio. All'interno di questa analisi, nello specifico, sono stati inclusi 284 pazienti che non erano in trattamento anticoagulante, di cui 233 non assumevano terapia anticoagulante e non avevano avuto episodi di recidiva TEV al momento dell'arruolamento e 51 hanno sospeso la terapia anticoagulante durante il follow-up. I pazienti sono poi stati suddivisi secondo la sede del primo evento TEV: dei 284, infatti, 205 avevano avuto una TVP prossimale e/o EP, mentre 78 una TVP distale. Per un paziente non si è stati in grado di riconoscere la natura prossimale o distale della trombosi. Alcune categorie di pazienti non sono state considerate ai fini dell'analisi, in particolare: pazienti con pregressa neoplasia, con TVP in sedi diverse dagli arti inferiori o con storia di recidiva pregressa, verificatasi prima dell'arruolamento, e nemmeno i pazienti con TEV che si era sviluppato meno di tre mesi prima della visita di arruolamento.

Le caratteristiche dell'episodio TEV sono state acquisite dalle cartelle cliniche dei pazienti.

Durante l'evento acuto, ciascun paziente è stato gestito in ospedale e qui trattato con una dose personalizzata di eparina non frazionata (ENF) oppure con un dosaggio fisso di eparina a basso peso molecolare (EBPM), che sono stati poi sostituiti con terapia anticoagulante a base di antagonisti della vitamina K (VKA) o anticoagulanti orali diretti (DOAC), almeno per i 3 mesi seguenti. La durata della terapia anticoagulante si basava sulle caratteristiche individuali di ogni soggetto, considerato il rischio di recidiva di TEV del singolo secondo il giudizio clinico.

La diagnosi di TVP è stata ottenuta mediante ecocolorDoppler venoso degli arti inferiori completo con manovra di compressione ultrasonografica (CUS), mentre la diagnosi di EP è stata ottenuta mediante angioTC o scintigrafia ventilo-perfusoria (V/Q scan).

Gli eventi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare che si sono verificati in assenza di un fattore trigger sono stati dichiarati “idiopatici”; al contrario, gli eventi classificati come “secondari” sono stati quelli determinati da: evento traumatico, intervento chirurgico, frattura, immobilizzazione prolungata, patologia medica acuta o ricovero in ambiente medico, utilizzo di contraccettivo orale, terapia ormonale sostitutiva o gravidanza.

Tutti i soggetti arruolati hanno sottoscritto un consenso informato.

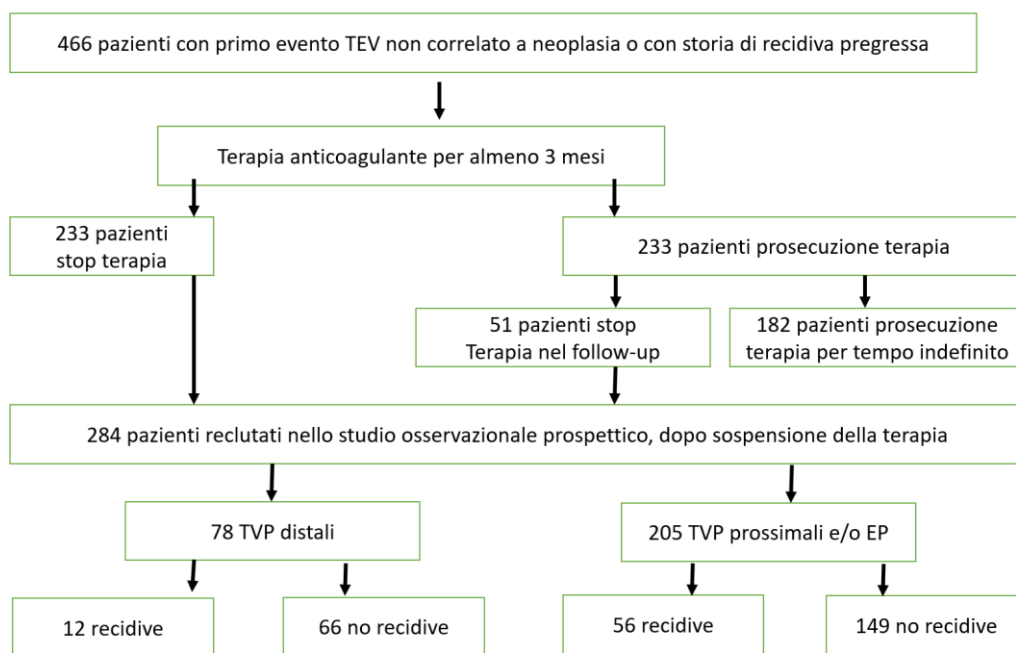


Figura 10. Disegno dello studio.

2. MODALITÀ DI RACCOLTA DATI

È stata eseguita una dettagliata anamnesi fisiologica per ogni paziente, mediante la compilazione di una scheda di valutazione predefinita che includeva: età, sesso, altezza, peso corporeo, indice di massa corporea (BMI, calcolato come rapporto tra il peso corporeo in kg ed il quadrato dell'altezza in m²), abitudine al fumo o all'assunzione di alcolici.

È stata poi indagata la storia clinica individuale, valutando la presenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito, gotta e di precedenti eventi aterosclerotici cerebro-cardiovascolari (stroke ischemico, attacco ischemico transitorio o AIT; sindrome coronarica acuta o SCA), oltre all'utilizzo di terapie antipertensive, ipolipemizzanti (specie statine), ipoglicemizzanti (antidiabetici orali oppure insulina) ed antiaggreganti.

Infine, sono state esaminate le caratteristiche dell'evento tromboembolico venoso, in relazione a:

- Data dell'evento;
- Tipologia dell'evento (idiopatico oppure secondario);
- Localizzazione dell'evento trombotico (TVP arti inferiori prossimale o distale, EP isolata oppure la combinazione dei due eventi).

Lo screening trombofilico è stato effettuato in 238 pazienti, per individuare l'eventuale presenza di: deficit di proteina C, deficit di proteina S, deficit di antitrombina III, mutazione G20210A della protrombina in omozigosi o eterozigosi, mutazione del fattore V di Leiden in omozigosi o eterozigosi, doppia eterozigosi per la mutazione della protrombina ed il fattore V di Leiden, iperomocisteinemia. Inoltre, è stata esclusa la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (APA), ossia lupus anticoagulant (LAC) ed anticorpi anti-cardiolipina (IgM ed IgG) ed anti-beta2glicoproteina (IgM ed IgG).

All'esame obiettivo, è stata misurata per ciascun paziente la pressione arteriosa (PA) in posizione seduta, utilizzando uno sfigmomanometro a colonna dotato di bracciale di taglia appropriata, al tempo 0 e dopo un intervallo di 3 minuti, ed è stata presa in esame la media di tre misurazioni. Per diagnosticare l'ipertensione

arteriosa si doveva riscontrare una pressione sistolica (PAS) ≥ 140 mmHg e/o una pressione diastolica (PAD) ≥ 90 mmHg, o l'uso di terapia antipertensiva.¹¹⁶

La dislipidemia è stata definita secondo i criteri ESC, ovvero in presenza di colesterolo LDL ≥ 115 mg/dl o in caso di trattamento ipocolesterolemizzante in atto.¹¹⁶

Il diabete è stato definito tale in seguito al riscontro di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl oppure in caso di utilizzo di farmaci antidiabetici, o nel caso in cui il paziente stesso riferiva di esserne affetto.¹¹⁶

Durante la prima visita di arruolamento, è stato prelevato un campione di sangue venoso per ogni paziente, a livello della vena antecubitale, che è stato poi suddiviso in questo modo:

- 1 provetta da 2,5 ml con EDTA per emocromo con formula;
- 1 provetta da 5 ml per glicemia, colesterolo totale (Col-tot), colesterolo HDL (HDL-C), trigliceridi (TG), sodio, potassio, creatinina, proteina C reattiva (PCR). Inoltre, è stato calcolato il valore di colesterolo LDL (LDL-C), applicando la formula di Friedewald, mentre attraverso la formula CKD-2009EPI è stato stimato il filtrato glomerulare (eGFR).

Un ulteriore campione ematico è stato prelevato da ogni paziente e in seguito conservato a -70°C , in previsione di analisi successive, come per esempio il dosaggio dell'acido urico.

Il tempo di follow-up è stato calcolato a partire dalla data di reclutamento per tutti i soggetti che non assumevano terapia anticoagulante. In caso di pazienti in terapia, il follow-up è stato stimato a partire dalla data di sospensione della terapia stessa.

Nel corso del follow-up, inizialmente è stato effettuato un controllo della documentazione clinica di ogni paziente nei database informatici disponibili all'interno dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso, anche per avere informazioni circa un eventuale decesso. In un secondo momento, i pazienti sono stati contattati telefonicamente, con cadenza inizialmente semestrale ed in seguito annuale, al fine di raccogliere informazioni in merito alle condizioni di salute e alle novità cliniche: in particolare, si è esaminato lo sviluppo di recidive di TEV e/o di

complicanze cardio-cerebrovascolari (sindrome coronarica acuta, ictus o attacco ischemico transitorio).

Si è effettuata, inoltre, l'analisi di alcune condizioni: l'andamento della terapia anticoagulante orale, lo sviluppo di complicanze quali emorragie maggiori o minori in grado di determinare la sospensione della terapia stessa e l'eventuale ripresa della terapia per motivi non strettamente correlati alla malattia tromboembolica venosa, ad esempio in caso di insorgenza di fibrillazione atriale. I dati riferiti dai pazienti o dai loro familiari sono stati poi confrontati con la documentazione clinica disponibile, soprattutto in merito agli episodi di recidiva di TEV.

3.ANALISI STATISTICA

Le variabili quantitative continue sono state riportate come media e deviazione standard (DS). Il confronto tra variabili quantitative per campioni indipendenti è stato definito con il T-test per dati appaiati.

Le variabili categoriche sono state espresse con numero assoluto e percentuale e, per il confronto tra queste, si è adottato il test del Chi Quadrato.

Sette diverse caratteristiche sono state individuate nella popolazione generale in quanto potenziali predittori di rischio di recidiva di eventi tromboembolici venosi: età, sesso, BMI, uricemia, eGFR, natura idiopatica dell'evento TEV e sede dell'evento trombotico. È stato, poi, analizzato il ruolo dell'ASA, assunta dal paziente per altri motivi, nell'influenzare il rischio di recidiva stesso. Successivamente, la popolazione è stata suddivisa in due gruppi sulla base della sede del primo evento TEV: trombosi venosa profonda prossimale e/o embolia polmonare, versus trombosi venosa profonda distale.

L'analisi del rischio cumulativo di recidiva attribuito ad ogni fattore succitato è stata eseguita utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e il log-rank test, considerando la statistica significativa per $p < 0.05$. Le variabili individuate sono state espresse in modo categorico: sesso; età $\geq 0 < 50$ anni; BMI $\geq 0 < 30$ kg/m²; carattere idiopatico o secondario dell'evento; uricemia $\geq 0 < 4.38$ mg/dL; eGFR < 60 ml/min/1.73 m², $60-90$ ml/min/1.73 m², > 90 ml/min/1.73 m²; assunzione o meno di ASA.

Per valutare la relazione tra l'età al reclutamento ed il rischio di recidiva, si è stabilito di dividere la popolazione in due gruppi sulla base del valore di 50 anni, metodo che è già stato utilizzato in altri score validati (ad esempio il DASH score).¹¹⁰

Per analizzare invece il rapporto tra uricemia e rischio di recidiva, si è disposto di suddividere la popolazione in due gruppi in relazione al valore di acido urico pari a 4.38 mg/dl. Tale valore è stato scelto sulla base di un precedente studio che aveva riconosciuto questo cut-off come un potenziale valore distintivo fra soggetti ad alto e basso rischio di recidiva.⁹⁹

Infine, il rapporto tra la funzionalità renale ed il rischio di recidiva è stato giudicato suddividendo la popolazione in tre gruppi, considerando la stima del filtrato glomerulare, ottenuta tramite la formula CKD-2009EPI. Il primo gruppo includeva i soggetti con $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$, il secondo gruppo comprendeva i soggetti con $eGFR$ compreso tra 60 e $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ e infine il terzo gruppo considerava i pazienti con $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

È stato poi utilizzato il modello di regressione di Cox per stimare l'Hazard Ratio (HR) di recidiva TEV associato ai sette predittori precedentemente elencati, sia in analisi univariata che multivariata. In questa analisi, il filtrato glomerulare e l'età sono state calcolate come variabili continue. Anche in questo caso l'analisi è stata valutata statisticamente significativa quando $p < 0.05$.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software JAMOVl versione 2.2 per il confronto tra variabili e PAWS statistics 18 per la regressione di COX e le curve Kaplan-Meier.

RISULTATI

1. CARATTERISTICHE BASALI DELLA POPOLAZIONE

La seguente analisi valuta 284 pazienti affetti da un primo episodio tromboembolico venoso: TVP agli arti inferiori, EP o l'associazione di entrambe. Le caratteristiche dei pazienti inclusi sono indicate nella tab. VII.

L'età media della popolazione presa in esame è di 56.91 anni (\pm 14.64), con un'omogenea distribuzione in base al sesso (142 pazienti di sesso maschile, ovvero il 50%). Il valore medio di BMI rilevato è di 26.95 kg/m² (\pm 4.45), l'eGFR stimato mediante l'utilizzo della formula CKD-2009EPI risulta in media pari a 87.26 ml/min/1.73m² (\pm 17.81), mentre il valore medio di uricemia basale è 5.02 mg/dl (\pm 1.34).

In merito alle caratteristiche del primo evento TEV, riportate sempre in tab. VII, è presente un'equa distribuzione tra eventi di natura idiopatica (50%) ed eventi di natura secondaria a fattori di rischio persistenti o transitori (50%). Del totale dei 284 pazienti, 205 sono state trombosi venose profonde prossimali e/o embolie polmonari (circa 72.5%) e 78 sono risultate trombosi venose profonde distali isolate (circa 27.5%); per un paziente non si è stati in grado di riconoscere la natura prossimale o distale della trombosi.

Tabella VII. Caratteristiche della popolazione.

Caratteristiche	N = 284
Età media al reclutamento, anni (DS)	56.91 (14.64)
Sesso, n. maschi (%)	142 (50%)
BMI medio, kg/m ² (DS)	26.95 (4.45)
Circonferenza vita media, cm (DS)	99.40 (12.60)
Diabete, n. affetti (%)	19 (6.7%)
Gotta, n. affetti (%)	9 (3.9%)
Creatinina media, mg/dL (DS)	0.89 (0.37)

eGFR medio, mL/min/1.73m ² (DS)	87.26 (17.81)
IRC stadio:	
1 (> 90 mL/min/1.73m ²), n. (%)	140 (49.3%)
2 (60-90 mL/min/1.73m ²), n. (%)	129 (45.4%)
3-4-5 (< 60 mL/min/1.73m ²), n. (%)	15 (5.3%)
Glicemia media, mg/dL (DS)	97.05 (19.37)
Colesterolo tot. medio, mg/dL (DS)	205.60 (37.29)
Colesterolo HDL medio, mg/dL (DS)	59.33 (14.98)
Colesterolo LDL medio, mg/dL (DS)	124.07 (35.09)
Trigliceridi media, mg/dL (DS)	106.16 (58.58)
Acido urico medio, mg/dL (DS)	5.02 (1.34)
Terapia con ASA, n. (%)	39 (13.7%)
Terapia con statine, n. (%)	42 (14.8%)
Evento cardiovascolare, n. (%)	24 (8.5%)
Tipo TEV idiopatico, n. (%)	142 (50.0%)
TVP prossimale e/o EP, n. (%)	205 (72.5%)
Gravidanza/estrogeni, n. (%)	52 (18.3%)
Trombofilia, n. (%)	121 (42.6%)
Doppio difetto	30 (10.6%)
Deficit di antitrombina III	2 (0.7%)
Deficit di PC	6 (2.1%)
Deficit di PS	10 (3.5%)
Mutazione in eterozigosi del FV Leiden	31 (10.9%)
Mutazione in eterozigosi del FII	23 (8.1%)
Mutazione in omozigosi del FII	1 (0.4%)
Anticorpi antifosfolipidi	2 (0.7%)

2. FOLLOW-UP CLINICO E RISCHIO DI RECIDIVA DI MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA

Il follow-up clinico medio della popolazione, esaminato a partire dal momento del reclutamento o dalla successiva sospensione della terapia anticoagulante, è di 93.3 mesi (\pm 41.9). Durante il periodo di studio sono deceduti 32 pazienti, pari all'11.3% della popolazione totale.

Per quanto concerne gli episodi di recidiva, durante il periodo di osservazione si sono verificati 68 nuovi episodi di TEV che hanno coinvolto il circa il 24% dei pazienti. L'analisi delle caratteristiche di tali eventi ha rilevato: 27 TVP omolaterali (39.7%), 16 TVP controlaterali (23.5%), 9 EP (13.2%) e 16 casi di TVP+EP (23.5%). 53 casi su 68 (78%) sono stati classificati come recidive di natura idiopatica, mentre 15 episodi (22%) sono stati correlati ad un fattore scatenante, che ha permesso la classificazione dell'episodio stesso come secondario o provocato. Tra questi, 8 episodi sono stati secondari a ricovero per patologia medica acuta, 5 episodi secondari a trauma o intervento chirurgico, 1 episodio secondario ad allettamento per altre ragioni ed infine 1 episodio correlato a neoplasia insorta dopo il reclutamento.

Nella tab. VIII si confrontano le caratteristiche basali della popolazione che ha sviluppato una recidiva rispetto al gruppo di pazienti che non ha avuto nuovi eventi TEV. Tra i due gruppi sono risultate diverse in maniera statisticamente significativa le seguenti caratteristiche antropometriche: il sesso, evidenziandosi una prevalenza di sesso maschile tra le recidive (p 0.008), e la circonferenza addominale, essendo quest'ultima maggiore nel gruppo con recidiva di eventi TEV (p 0.034). Tra i parametri biumorali correlati a differenze significative tra i due gruppi vi sono: l'uricemia (p 0.005), l'eGFR (p 0.019), i valori di creatinina (p 0.002) e la presenza di uno o più difetti trombofilici (p 0.051), seppure quest'ultima ai limiti della significatività. Inoltre, sembrano essere statisticamente rilevanti anche l'utilizzo della terapia estroprogestinica o la gravidanza (p 0.012), in quanto entrambe le condizioni sono caratterizzate da meno recidive nel follow-up. Per quanto riguarda le caratteristiche del primo episodio TEV, sono emerse differenze significative nella percentuale di pazienti con TEV idiopatico (p 0.008), che è

risultata maggiore nei soggetti con futura recidiva, come pure nella percentuale di pazienti con TVP prossimale e/o EP (p 0.052), pur essendo questo dato in realtà ai limiti della significatività statistica. La terapia antiaggregante sembra, infine, avere un ruolo protettivo nei confronti di eventuali recidive di eventi TEV (p 0.018).

Tabella VIII. Confronto tra le caratteristiche di base dei pazienti che hanno sviluppato recidiva rispetto a quelle dei pazienti senza recidiva.

Caratteristiche	Recidiva TEV	No recidiva TEV	p
	N = 68	N = 216	
Età media, anni (DS)	58.5 (12.2)	56.4 (15.3)	0.309
Sesso, n. maschi (%)	44 (64.7%)	98 (45.4%)	0.008
BMI medio, kg/m ² (DS)	27.7 (4.5)	26.7 (4.4)	0.095
Circonferenza vita media, cm (DS)	102.6 (10.8)	98.2 (13.1)	0.034
Diabete, n. (%)	2 (2.9%)	17 (7.9%)	0.254
Gotta, n. (%)	1 (1.8%)	8 (4.5%)	0.593
Creatinina media, mg/dL (DS)	1.0 (0.6)	0.9 (0.2)	0.002
eGFR medio, ml/min/1.73m ² (DS)	82.8 (19.1)	88.6 (17.2)	0.019
IRC stadio:			
1	29 (42.6%)	111 (51.4%)	
2	32 (47.1%)	97 (44.9%)	
3-4-5	7 (10.3%)	8 (3.7%)	0.078
Glicemia media, mg/dL (DS)	96.2 (14.1)	97.3 (20.8)	0.687
Colesterolo tot. medio, mg/dL (DS)	206.7 (33.6)	205.2 (38.5)	0.774
Colesterolo HDL medio, mg/dL (DS)	57.7 (12.9)	59.8 (15.6)	0.314
Colesterolo LDL medio, mg/dL (DS)	127.1 (31.3)	123.1 (36.2)	0.419
Trigliceridi media, mg/dL (DS)	109.8 (43.7)	109.0 (62.7)	0.924
Acido urico medio, mg/dL (DS)	5.4 (1.4)	4.9 (1.3)	0.005
Terapia con ASA, n. (%)	3 (4.4%)	36 (16.7%)	0.018
Terapia con statine, n. (%)	7 (10.3%)	35 (16.2%)	0.317
Evento cardiovascolare, n. (%)	5 (7.4%)	19 (8.8%)	0.902
Tipo TEV idiopatico, n. (%)	44 (64.7%)	98 (45.4%)	0.008
TVP prossimale e/o EP, n. (%)	56 (82.4%)	149 (69.3%)	0.052
Gravidanza/estrogeni, n. (%)	5 (7.4%)	47 (21.8%)	0.012
Trombofilia, n. (%)	35 (51.5%)	86 (39.8%)	0.051
Doppio difetto	8 (11.8%)	22 (10.2%)	0.121
Deficit di ATIII	1 (1.5%)	1 (0.5%)	0.056
Deficit di PC	3 (4.4%)	3 (1.4%)	0.030
Deficit di PS	3 (4.4%)	7 (3.2%)	0.073

Mutazione in eterozigosi del FVL	11 (16.2%)	20 (9.3%)	0.034
Mutazione in eterozigosi del FII	7 (10.3%)	16 (7.4%)	0.068
Mutazione in omozigosi del FII	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0.063
Anticorpi antifosfolipidi	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0.052

La tab. IX riporta la stima dell'Hazard Ratio (HR) di recidiva di TEV sulla base dei fattori di rischio, quali età, sesso maschile, natura idiopatica e sede prossimale del TEV, eGFR, uricemia, terapia con ASA. Tutte le variabili oggetto dello studio, ad eccezione dell'età, risultano, prese singolarmente, associate ad un aumentato rischio di recidiva di TEV. Tuttavia, quando le stesse variabili sono state considerate all'interno dell'analisi multivariata, solo l'uricemia ($p=0.025$), l'utilizzo concomitante di cardioaspirina ($p=0.005$), la tipologia di evento idiopatico ($p=0.017$) e la sede prossimale del TEV ($p=0.026$) sono rimaste significativamente associate al rischio di recidiva di TEV.

Tabella IX. Hazard Ratio per recidiva di TEV secondo fattori di rischio.

Fattori di rischio	Analisi univariata				Analisi multivariata			
	HR	IC 95%		p	HR	IC 95%		p
		Inferiore	Superiore			Inferiore	Superiore	
Età (anni)	1,011	0,994	1,027	0,202	1,003	0,980	1,026	0,805
Sesso (maschile)	2,020	1,228	3,323	0,006	1,289	0,712	2,335	0,402
Tipologia TEV (idiopatica)	1,949	1,185	3,206	0,009	1,900	1,124	3,212	0,017
Sede (TVP prossimale e/o EP)	2,022	1,083	3,775	0,027	2,108	1,095	4,058	0,026
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0,982	0,970	0,995	0,005	0,991	0,974	1,009	0,321
Uricemia (mg/dl)	1,298	1,090	1,545	0,003	1,283	1,032	1,594	0,025
ASA (si)	0,251	0,079	0,801	0,019	0,186	0,058	0,601	0,005

3. CARATTERISTICHE BASALI DEI PAZIENTI CON TVP PROSSIMALE E/O EP

Nello studio, episodi di trombosi venosa profonda prossimale e/o di embolia polmonare si sono verificati in 205 pazienti, dei quali sono indicate le caratteristiche in tab. X.

L'età media è di 57.23 anni (± 14.58) e si è osservato che il sesso maschile è stato interessato da eventi TEV in misura maggiore rispetto a quello femminile, in particolare si sono registrati 109 casi tra gli uomini e 96 casi tra le donne, pari cioè a circa il 53% e il 47% del totale. Il valore medio di BMI è di 27.04 kg/m² (± 4.59), l'eGFR stimato mediante l'utilizzo della formula CKD-2009EPI risulta in media pari a 87.31 ml/min/1.73m² (± 16.60), mentre il valore medio di acido urico è 5.03 mg/dl (± 1.36).

Tabella X. Caratteristiche basali dei pazienti con TVP prossimale o EP.

Caratteristiche	N = 205
Età media, anni (DS)	57.23 (14.58)
Sesso, n. maschi (%)	109 (53.2%)
BMI medio, kg/m ² (DS)	27.04 (4.59)
Circonferenza vita media, cm (DS)	99.66 (12.99)
Diabete, n. affetti (%)	15 (7.3%)
Gotta, n. affetti (%)	7 (3.4%)
Creatinina media, mg/dL (DS)	0.88 (0.23)
eGFR medio, mL/min/1.73m ² (DS)	87.31 (16.60)
IRC stadio	
1 (> 90 mL/min/1.73m ²), n. (%)	98 (47.8%)
2 (60-90 mL/min/1.73m ²), n. (%)	98 (47.8%)
3-4-5 (< 60 mL/min/1.73m ²), n. (%)	9 (4.4%)
Glicemia media, mg/dL (DS)	97.12 (20.30)
Colesterolo tot. medio, mg/dL (DS)	205.63 (36.61)
Colesterolo HDL medio, mg/dL (DS)	59.08 (14.95)
Colesterolo LDL medio, mg/dL (DS)	124.12 (34.34)
Trigliceridi media, mg/dL (DS)	109.53 (57.80)
Acido urico medio, mg/dL (DS)	5.03 (1.36)
Terapia con ASA, n. (%)	33 (16.1%)
Terapia con statine, n. (%)	29 (14.1%)

Evento cardiovascolare, n. (%)	16 (7.8%)
Tipo TEV idiopatico, n. (%)	106 (51.7%)
Gravidanza/estrogeni, n. (%)	40 (19.5%)
Trombofilia, n. (%)	91 (44.4%)
Doppio difetto	25 (12.2%)
Deficit di ATIII	2 (1.0%)
Deficit di PC	4 (2.0%)
Deficit di PS	8 (3.9%)
Mutazione in eterozigosi del FV Leiden	24 (11.7%)
Mutazione in eterozigosi del FII	17 (8.3%)
Mutazione in omozigosi del FII	1 (0.5%)
Anticorpi antifosfolipidi	2 (1.0%)

4. ANALISI DEL RISCHIO DI RECIDIVA PER PAZIENTI CON TVP PROSSIMALE E/O EP

Considerando i 205 pazienti con TVP prossimale o EP all'esordio, nel corso del follow-up clinico si sono verificate 56 recidive di malattia, di cui 41 (73.2%) negli uomini e 15 (26.8%) nelle donne. Tra le recidive, corrispondenti a circa il 27% dei 205 episodi, 45 sono risultate di natura idiopatica e 11 di natura secondaria. Si è rilevata una maggiore incidenza di recidiva in seguito ad un primo evento con carattere idiopatico, infatti la recidiva si è verificata in 37 soggetti con primo evento idiopatico (66.1%).

Nella tab. XI si riporta il confronto tra le caratteristiche basali dei pazienti che hanno sviluppato recidiva e quelle dei pazienti che non hanno avuto nuovi eventi. Molte variabili sono risultate diverse tra i due gruppi in maniera statisticamente significativa. Tra le caratteristiche antropometriche, è stato rilevato il sesso quale indice correlato a differenze significative tra i due gruppi, poiché si è evidenziata una prevalenza di sesso maschile tra le recidive (p 0.001). Tra i parametri biochimici, vi sono poi l'uricemia (p < 0.001) e la creatinina (p 0.004).

Inoltre, sembra essere statisticamente rilevante anche l'utilizzo della terapia con aspirina (p 0.019), la quale sembra ridurre il rischio di un'eventuale recidiva, così come la presenza di un primo evento correlato a gravidanza o estrogeni (p 0.001). Come affermato precedentemente, infine, in merito alle caratteristiche del

primo episodio TEV, è emersa una differenza significativa tra i due gruppi nella percentuale di pazienti con primo TEV idiopatico (p 0.018), che è risultata maggiore nei soggetti con recidiva.

Tabella XI. Confronto tra le caratteristiche di base dei pazienti con TVP prossimale o EP all'esordio che hanno sviluppato recidiva rispetto a quelle dei pazienti senza recidiva.

Caratteristiche	Recidiva TEV	No recidiva TEV	p	
	N = 56	N = 149		
Età media, anni (DS)	58.9 (12.4)	56.6 (15.3)	0.313	
Sesso, n. maschi (%)	41 (73.2%)	68 (45.6%)	0.001	
BMI medio, kg/m ² (DS)	27.7 (4.7)	26.8 (4.5)	0.200	
Circonferenza vita media, cm (DS)	102.7 (11.2)	98.3 (13.5)	0.074	
Diabete, n. (%)	2 (3.6%)	13 (8.7%)	0.336	
Gotta, n. (%)	1 (2.1%)	6 (5.0%)	0.676	
Creatinina media, mg/dL (DS)	0.9 (0.2)	0.8 (0.2)	0.004	
eGFR medio, mL/min/1.73m ² (DS)	83.7 (16.8)	88.7 (16.4)	0.056	
IRC stadio	1	23 (41.1%)	75 (50.3%)	
	2	28 (50.0%)	70 (47.0%)	
	3-4-5	5 (8.9%)	4 (2.7%)	0.110
Glicemia media, mg/dL (DS)	96.8 (14.2)	97.2 (22.2)	0.891	
Colesterolo tot medio, mg/dL (DS)	204.4 (35.1)	206.1 (37.3)	0.765	
Colesterolo HDL medio, mg/dL (DS)	56.9 (12.6)	59.9 (15.7)	0.207	
Colesterolo LDL medio, mg/dL (DS)	125.9 (32.3)	123.5 (35.1)	0.655	
Trigliceridi media, mg/dL (DS)	108.0 (44.1)	110.1 (62.4)	0.819	
Acido urico medio, mg/dL (DS)	5.6 (1.3)	4.8 (1.3)	<0.001	
Terapia con ASA, n. (%)	3 (5.4%)	30 (20.1%)	0.019	
Terapia con statine, n. (%)	5 (8.9%)	24 (16.1%)	0.276	
Evento cardiovascolare, n. (%)	5 (8.9%)	11 (7.4%)	0.940	
Tipo TEV idiopatico, n. (%)	37 (66.1%)	69 (46.3%)	0.018	
Gravidanza/estrogeni, n. (%)	2 (3.6%)	38 (25.5%)	0.001	
Trombofilia, n. (%)	Doppio difetto	29 (51.8%)	62 (41.6%)	0.014
	Doppio difetto	6 (10.7%)	19 (12.8%)	0.126
	Deficit di ATIII	1 (1.8%)	1 (0.7%)	0.104
	Deficit di PC	2 (3.6%)	2 (1.3%)	0.084
	Deficit di PS	3 (5.4%)	5 (3.4%)	0.113
	Mutazione in eterozigosi del FVL	9 (16.1%)	15 (10.1%)	0.084
	Mutazione in eterozigosi del FII	6 (10.7%)	11 (7.4%)	0.111

Mutazione in omozigosi del FII	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0.102
Anticorpi antifosfolipidi	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0.081

Esaminando i pazienti con TVP prossimale e/o EP all'esordio, per indagare il rapporto tra il rischio di recidiva ed il sesso, l'età, il BMI, la natura del TEV, la funzione renale, l'uricemia e l'utilizzo di ASA, si è deciso di considerare dapprima singolarmente ogni fattore.

Perciò, la popolazione in esame è stata suddivisa in base al sesso per analizzare il legame tra questa variabile e il rischio di recidiva. La fig. 11 riporta il rischio cumulativo di recidiva di TEV presente nei due gruppi di pazienti, rispettivamente di sesso maschile e femminile. In accordo con quanto descritto in letteratura, è stato osservato un numero maggiore di eventi nel sesso maschile, 41 recidive su 109 pazienti, rispetto al sesso femminile dove sono state rilevate 15 recidive su 96 pazienti.

L'analisi delle curve di sopravvivenza ha mostrato una differenza statisticamente significativa con $p < 0.001$.

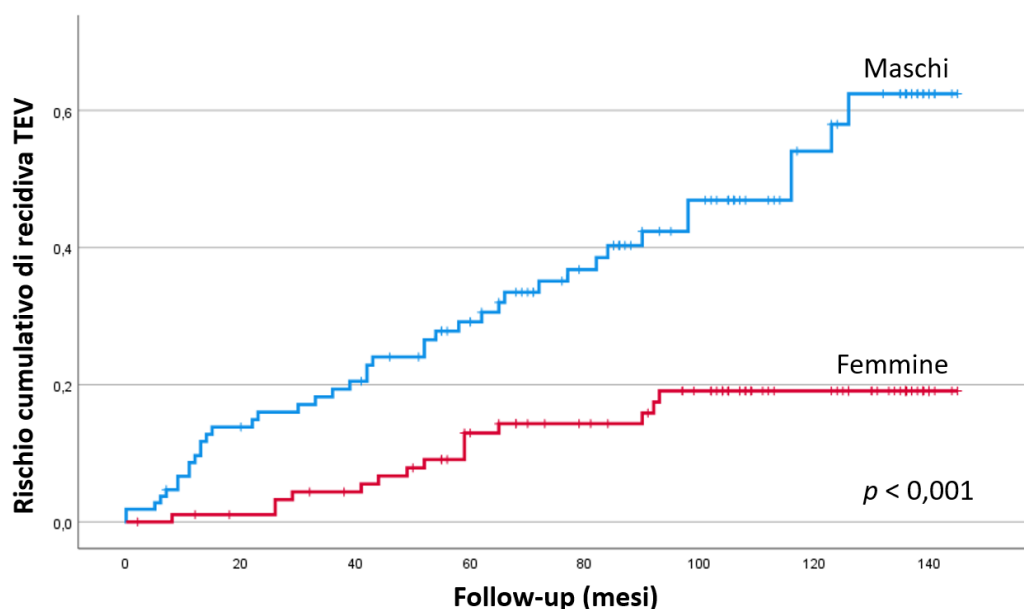


Figura 11. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo il sesso.

Per analizzare il legame tra l'età al reclutamento ed il rischio di recidiva, si è stabilito di dividere la popolazione in due gruppi facendo riferimento al valore arbitrario di 50 anni. La fig. 12 descrive il rischio cumulativo di recidiva di TEV osservato nei due gruppi di pazienti. Il peggiore outcome clinico è stato riscontrato nel gruppo di soggetti con età superiore a 50 anni, dove si sono verificate 42 recidive su 130 pazienti, mentre il gruppo di soggetti con età inferiore a 50 anni ha presentato 14 recidive su 75 pazienti. La differenza tra i rischi correlati ai due gruppi è risultata statisticamente significativa, con $p = 0.025$.

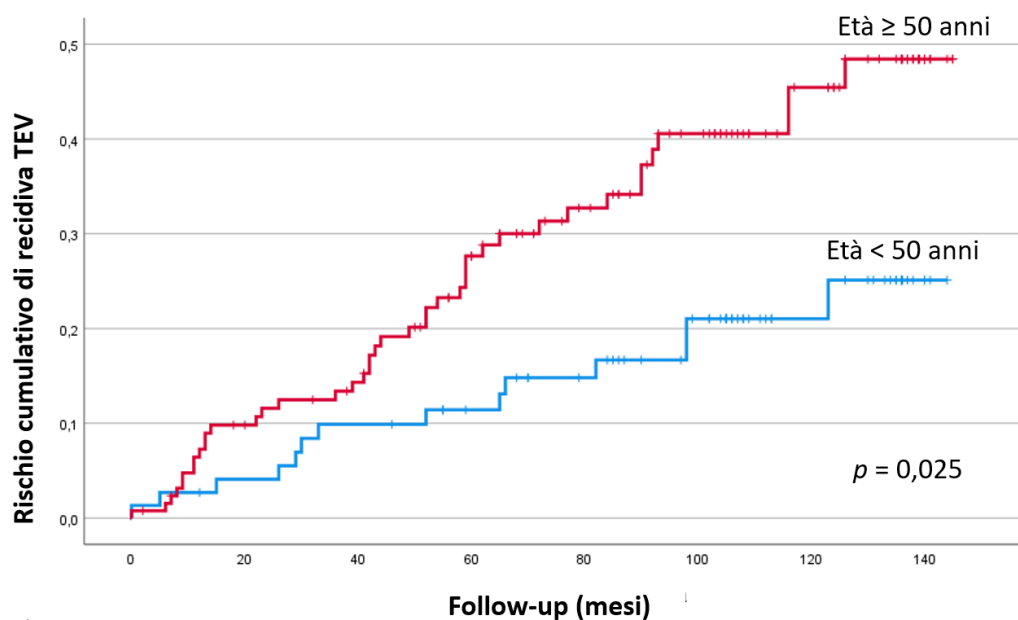


Figura 12. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo l'età.

Per indagare la relazione tra l'obesità ed il rischio di recidiva, la popolazione considerata è stata suddivisa in due gruppi in base al valore di BMI ≥ 30 o < 30 . Nella fig. 13 è rappresentato il rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV presente nei due gruppi di pazienti. Nel gruppo con BMI ≥ 30 si sono verificati 12 eventi su 47 pazienti totali, invece nel gruppo con BMI < 30 le recidive verificatesi sono state 44 su 158 pazienti. Le curve di sopravvivenza presentano nei due gruppi un andamento sovrapponibile e non è presente una differenza statisticamente significativa tra le stesse ($p=0.922$).

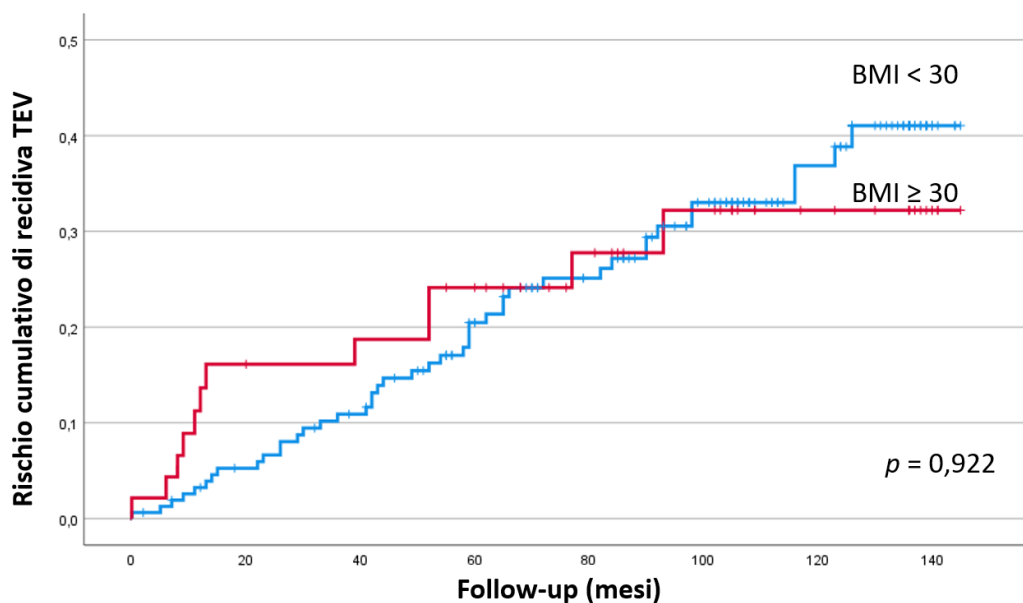


Figura 13. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo il BMI.

La popolazione in esame è stata poi divisa in base al tipo di primo evento TEV, idiopatico o secondario, per verificare il rapporto tra questa variabile e il rischio di recidiva. La fig. 14 riporta il rischio cumulativo di recidiva di TEV osservato nei due gruppi di pazienti. Nei pazienti con un primo evento idiopatico sono state riscontrate 37 recidive su 106 pazienti, mentre nei pazienti con un primo evento secondario sono state individuate 19 recidive su 99 pazienti. In questo caso la differenza rilevata tra i due gruppi di pazienti osservati è risultata statisticamente significativa con $p=0.020$.

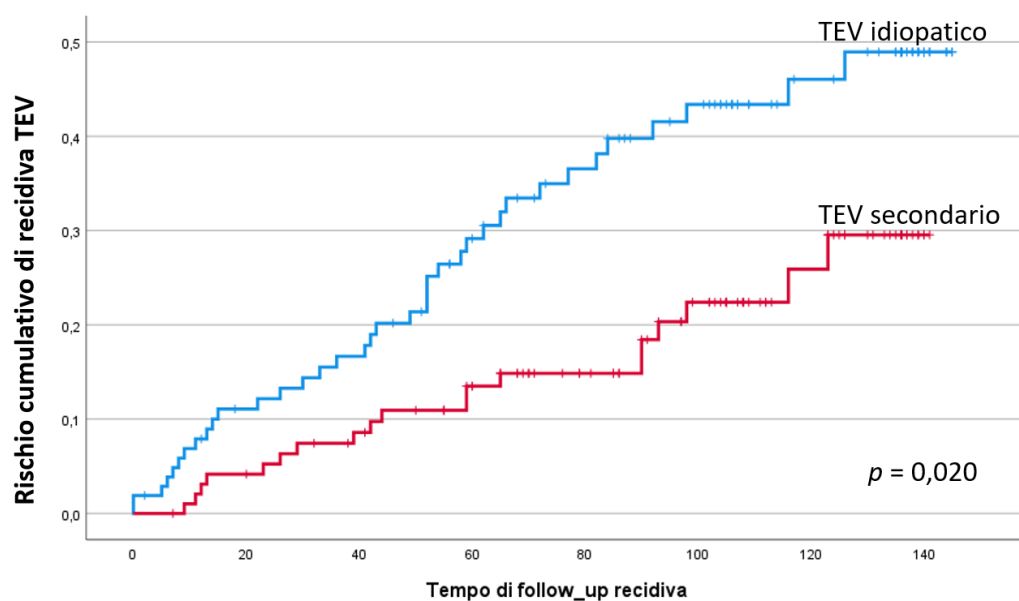


Figura 14. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo la tipologia del primo evento.

Il rapporto tra la funzione renale ed il rischio di recidiva è stato studiato suddividendo la popolazione presa in esame in tre gruppi in base alla stima del filtrato glomerulare (eGFR): $eGFR \geq 90$ ml/min/1.73m², eGFR compresa tra 60 e 90 ml/min/1.73m² e infine $eGFR < 60$ ml/min/1.73m². Come descritto in fig. 15, nei pazienti con una funzionalità renale conservata sono state riportate 23 recidive su un totale di 98 pazienti, nei soggetti con valori di eGFR compresa tra 90 e 60 ml/min sono comparse 28 recidive su un totale di 98 pazienti, mentre nell'ultimo gruppo si sono registrati 5 eventi su 9 pazienti. La differenza fra i 3 gruppi non è risultata statisticamente significativa, essendo $p=0.079$, tuttavia è necessario tenere conto del numero esiguo di casi, soprattutto per quanto riguarda l'insufficienza renale moderato-severa.

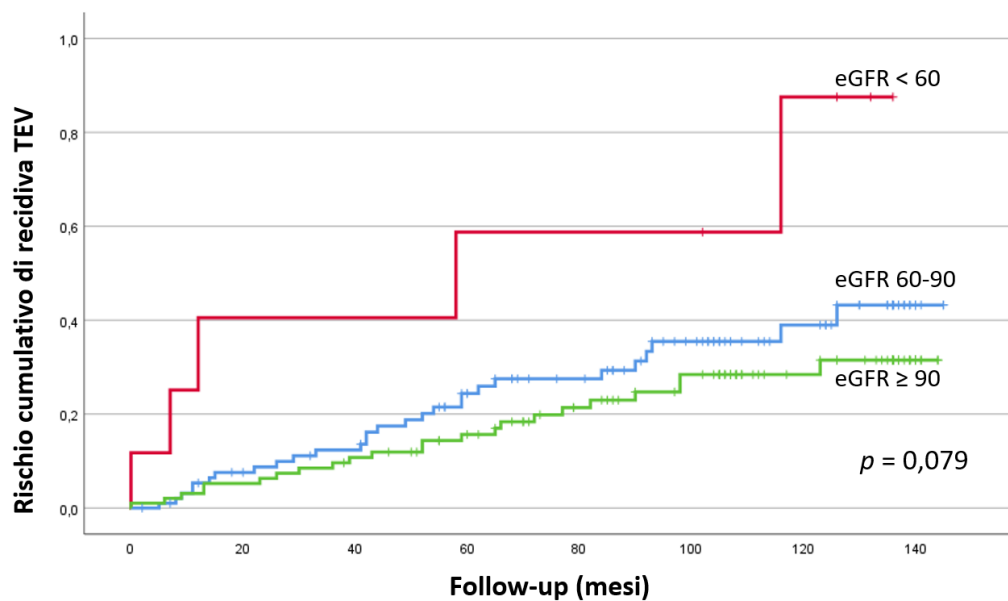


Figura 15. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo la funzionalità renale.

Per comprendere meglio il rapporto fra uricemia e rischio di recidiva, si è disposto di suddividere la popolazione in due gruppi sulla base del valore di acido urico pari a 4,38 mg/dL. Nella fig. 16 viene rappresentato il rischio cumulativo di recidiva di TEV osservato nei due gruppi di pazienti. Nei pazienti con livelli di uricemia superiori al valore stabilito sono state riportate 47 recidive su un totale di 128 pazienti, mentre pazienti con livelli di uricemia inferiori a 4,38 mg/dL mostrano un rischio minore, con 7 recidive su un totale di 65 pazienti. Questa differenza è risultata statisticamente significativa come evidenziato dall'andamento delle curve di Kaplan-Meier, con $p < 0.001$.

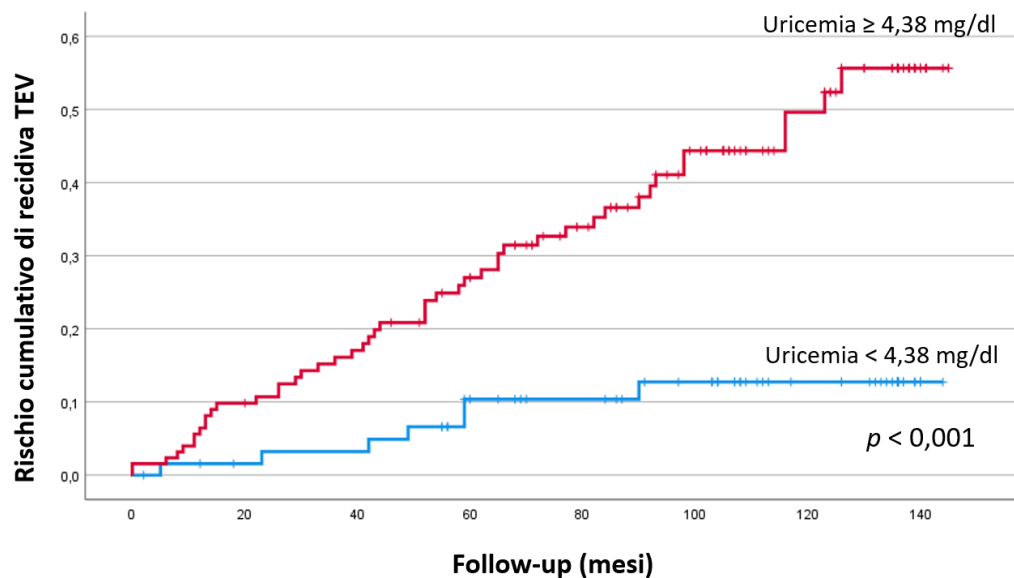


Figura 16. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo i valori di uricemia.

Infine, per determinare il rischio di recidiva in rapporto all'utilizzo concomitante di ASA, la popolazione è stata divisa in due gruppi, di cui uno assumeva la cardioaspirina per altri motivi mentre l'altro non era esposto al trattamento. Come descritto in fig. 17, nel primo gruppo di pazienti si sono registrate 3 recidive su 33 pazienti, invece nel secondo si sono verificate 53 recidive su 172 pazienti. Questa differenza è risultata statisticamente significativa come evidenziato dall'andamento delle curve di Kaplan-Meier, con $p = 0.010$.

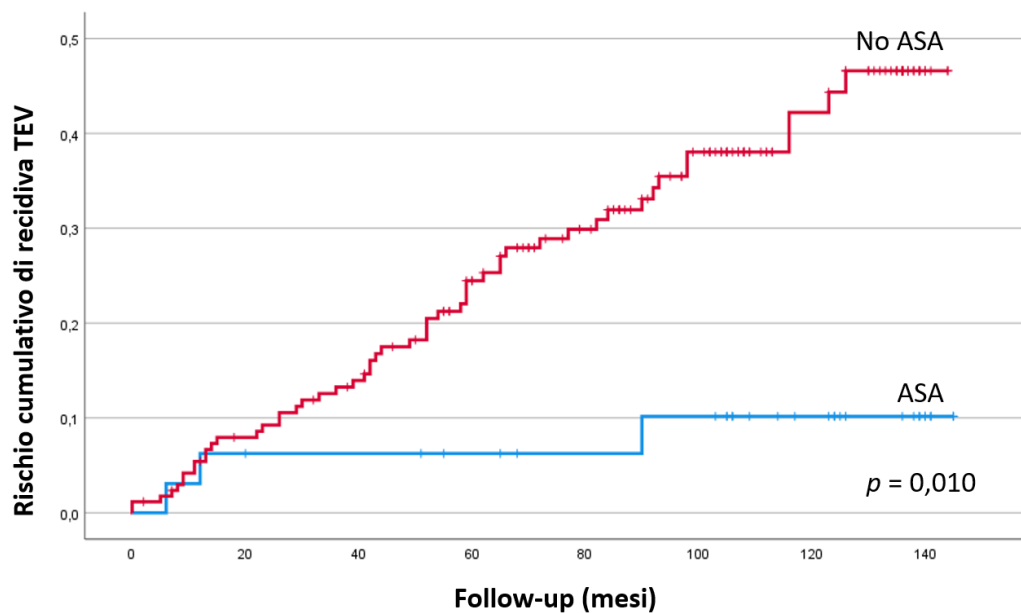


Figura 17. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo l'utilizzo di ASA.

La tab. XII riporta la stima dell'Hazard Ratio (HR) di recidiva di TEV sulla base dei fattori di rischio precedentemente analizzati, tolto il BMI alla luce della non significatività evidenziata nelle curve di sopravvivenza. Tutte le variabili oggetto dello studio, ad eccezione dell'età, risultano, prese singolarmente, associate ad un aumentato rischio di recidiva di TEV. Tuttavia, quando le stesse variabili sono state considerate all'interno dell'analisi multivariata, solo l'uricemia ($p=0.012$), l'utilizzo di cardioaspirina ($p=0,007$) e la tipologia di evento idiopatico ($p=0.027$) sono rimaste significativamente associate al rischio di recidiva di TEV.

Tabella XII. Hazard Ratio per recidiva di TVP prossimali e/o EP secondo fattori di rischio.

Fattori di rischio	Analisi univariata				Analisi multivariata			
	HR	IC 95%		p	HR	IC 95%		p
		Inferiore	Superiore			Inferiore	Superiore	
Età (anni)	1,012	0,994	1,030	0,195	1,007	0,983	1,033	0,567
Sesso (maschile)	2,891	1,598	5,228	< 0,001	1,612	0,795	3,270	0,185
Tipologia TEV (idiopatica)	1,905	1,095	3,314	0,022	1,938	1,079	3,480	0,027
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0,984	0,970	0,998	0,029	1,000	0,980	1,020	0,977
Uricemia (mg/dl)	1,444	1,195	1,746	< 0,001	1,354	1,068	1,716	0,012
ASA (si)	0,245	0,077	0,786	0,018	0,199	0,062	0,647	0,007

5. CARATTERISTICHE BASALI DEI PAZIENTI CON TVP DISTALE

Ci siamo quindi focalizzati su 78 pazienti che avevano avuto come primo episodio una trombosi venosa profonda distale. In tab. XIII si riportano le caratteristiche dei suddetti pazienti.

L'età media in cui è insorta la patologia è di 56.18 anni (± 14.92); anche in questo caso la distribuzione in base al sesso non è omogenea, poiché sono risultate più colpite le femmine; in particolare, si è trattato di 45 donne, pari a circa il 58% del totale, contro i 33 uomini rimanenti. Si è rilevato un valore medio di BMI pari a 26.74 kg/m^2 (± 4.10), l'eGFR stimato mediante l'utilizzo della formula CKD-2009EPI risulta in media pari a $86.91 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (± 20.80) e, infine, il valore medio di uricemia basale è 5.01 mg/dl (± 1.30).

Per quanto concerne le caratteristiche del primo evento di TVP distale, vi sono stati 36 eventi idiopatici e 42 secondari, rispettivamente il 46% e il 54% circa del totale.

Tabella XIII. Caratteristiche basali dei pazienti con TVP distale.

Caratteristiche	N = 78
Età media, anni (DS)	56.18 (14.92)
Sesso, n. maschi (%)	33 (42.3%)
BMI medio, kg/m^2 (DS)	26.74 (4.10)
Circonferenza vita media, cm (DS)	98.64 (11.48)
Diabete, n. affetti (%)	4 (5.1%)
Gotta, n. affetti (%)	2 (2.6%)
Creatinina media, mg/dL (DS)	0.92 (0.60)
eGFR medio, mL/min/1.73m^2 (DS)	86.91 (20.80)
IRC stadio	
1 ($> 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$), n. (%)	41 (52.6%)
2 ($60\text{-}90 \text{ mL/min/1.73m}^2$), n. (%)	31 (39.7%)
3-4-5 ($< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$), n. (%)	6 (7.7%)
Glicemia media, mg/dL (DS)	96.78 (16.90)
Colesterolo totale medio, mg/dL (DS)	205.03 (39.22)
Colesterolo HDL medio, mg/dL (DS)	59.59 (14.80)
Colesterolo LDL medio, mg/dL (DS)	123.74 (37.38)
Trigliceridi media, mg/dL (DS)	108.60 (61.21)

Acido urico medio, mg/dL (DS)	5.01 (1.30)
Terapia con ASA, n. (%)	6 (7.7%)
Terapia con statine, n. (%)	13 (16.7%)
Evento cardiovascolare, n. (%)	8 (10.3%)
Tipo TEV idiopatico, n. (%)	36 (46.2%)
Gravidanza/estrogeni, n. (%)	12 (15.4%)
Trombofilia, n. (%)	30 (38.5%)
Doppio difetto	5 (6.4%)
Deficit di ATIII	0 (0%)
Deficit di PC	2 (2.6%)
Deficit di PS	2 (2.6%)
Mutazione in eterozigosi del FV Leiden	7 (9.0%)
Mutazione in eterozigosi del FII	6 (7.7%)
Mutazione in omozigosi del FII	0 (0%)
Anticorpi antifosfolipidi	0 (0%)

6. ANALISI DEL RISCHIO DI RECIDIVA PER PAZIENTI CON TVP DISTALE

La seguente analisi considera i 78 pazienti che sono stati affetti da trombosi venosa profonda distale e stabilisce un confronto tra coloro che hanno presentato una recidiva di malattia e quelli che non l'hanno avuta (tab. XIV).

Dei 78 pazienti totali, 12 hanno presentato una recidiva e, inoltre, esaminando le caratteristiche di tali recidive, si è rilevato che 8 eventi sono risultati di natura idiopatica, mentre 4 sono stati attribuiti ad un fattore scatenante, per cui sono stati riconosciuti come eventi secondari.

Nel confronto tra i 12 suddetti pazienti e i 66 che hanno presentato una TVP distale all'esordio, ma in seguito non hanno avuto recidiva, non sono state rilevate differenze statisticamente significative, ad eccezione dei valori di creatinina, che sono risultati in media più elevati nel gruppo che ha presentato una recidiva (p 0,024).

Tabella XIV. Confronto recidiva in pazienti con TVP distale all'esordio.

Caratteristiche	Recidiva TEV	No recidiva TEV	p
	N = 12	N = 66	
Età media, anni (DS)	56.5 (11.4)	56.1 (15.6)	0.936
Sesso, n. maschi (%)	3 (25.0%)	30 (45.5%)	0.317
BMI medio, kg/m ² (DS)	27.9 (3.6)	26.5 (4.2)	0.305
Circonferenza vita media, mmHg (DS)	102.2 (9.1)	97.8 (11.9)	0.301
Diabete, n. (%)	0 (0.0%)	4 (6.1%)	0.870
Gotta, n. (%)	0 (0.0%)	2 (3.7%)	1.000
Creatinina media, mg/dL (DS)	1.3 (1.5)	0.9 (0.2)	0.024
eGFR medio, mL/min/1.73m ² (DS)	78.3 (28.5)	88.3 (19.1)	0.139
IRC stadio			
1	6 (50.0%)	35 (53.0%)	
2	4 (33.3%)	27 (40.9%)	
3-4-5	2 (16.7%)	4 (6.1%)	0.438
Glicemia media, mg/dL (DS)	93.5 (13.4)	97.4 (17.5)	0.468
Colesterolo totale medio, mg/dL (DS)	217.8 (23.4)	202.7 (41.2)	0.224
Colesterolo HDL medio, mg/dL (DS)	61.5 (14.2)	59.2 (15.0)	0.630
Colesterolo LDL medio, mg/dL (DS)	132.7 (26.7)	122.1 (39.0)	0.372
Trigliceridi media, mg/dL (DS)	117.8 (42.8)	106.9 (64.1)	0.573
Acido urico medio, mg/dL (DS)	4.6 (1.6)	5.1 (1.2)	0.228
Terapia con ASA, n. (%)	0 (0.0%)	6 (9.1%)	0.618
Terapia con statine, n. (%)	2 (16.7%)	11 (16.7%)	1.000
Evento cardiovascolare, n. (%)	0 (0.0%)	8 (12.1%)	0.450
Tipo TEV idiopatico, n. (%)	7 (58.3%)	29 (43.9%)	0.545
Gravidanza/estrogeni, n. (%)	3 (25.0%)	9 (13.6%)	0.570
Trombofilia, n. (%)	6 (50.0%)	24 (36.4%)	0.640
Doppio difetto	2 (16.7%)	3 (4.5%)	0.260
Deficit di ATIII	0 (0%)	0 (0%)	0.757
Deficit di PC	1 (8.3%)	1 (1.5%)	0.334
Deficit di PS	0 (0.0%)	2 (3.0%)	0.634
Mutazione in eterozigosi di FVL	2 (16.7%)	5 (7.6%)	0.527
Mutazione in eterozigosi di FII	1 (8.3%)	5 (7.6%)	0.796
Mutazione in omozigosi di FII	0 (%)	0 (%)	0.757
Anticorpi antifosfolipidi	0 (%)	0 (%)	0.757

Anche per quanto concerne le trombosi venose profonde distali, sono state considerate le curve di sopravvivenza per valutare il legame tra il rischio di recidiva e ciascuna variabile osservata nell'analisi precedente, presa singolarmente.

La popolazione in oggetto è stata, quindi, divisa in base al sesso per analizzare il rapporto tra questa variabile e il rischio di recidiva. La fig. 18 confronta il rischio cumulativo di recidiva di TEV presente negli uomini e nelle donne. In questo caso non c'è stata una netta predominanza nell'uno e nell'altro gruppo, ma al contrario si sono registrati dati alquanto sovrapponibili, con 3 recidive su 33 pazienti maschi e 9 recidive su 45 pazienti femmine. Infatti, l'analisi delle curve di sopravvivenza ha mostrato una differenza non statisticamente significativa con $p=0.159$.

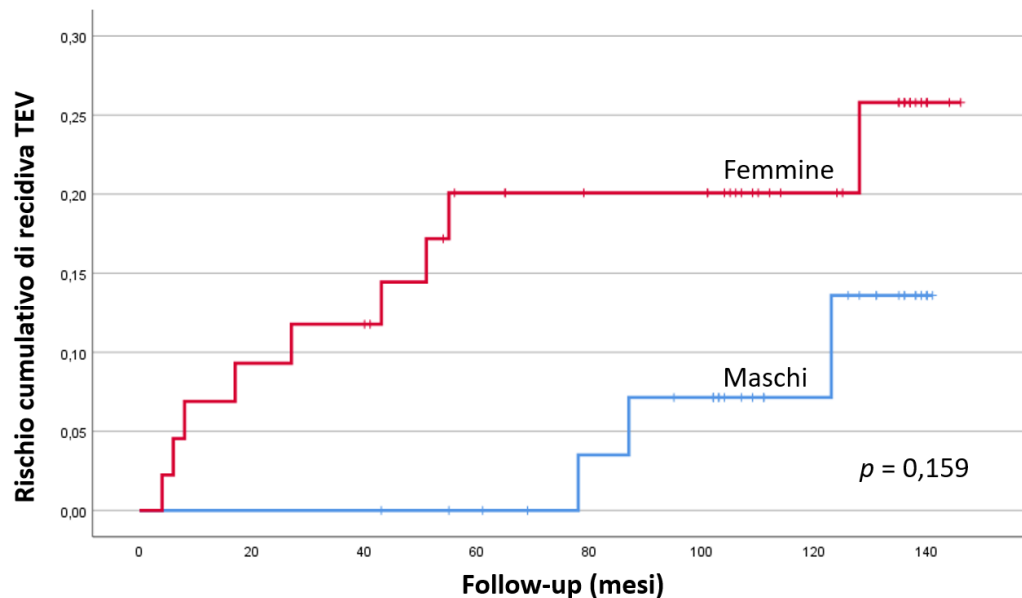


Figura 18. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo il sesso.

Per verificare la relazione tra l'età al reclutamento ed il rischio di recidiva, si è stabilito di dividere la popolazione in due gruppi sulla base del valore 50 anni. La fig. 19 riporta il rischio cumulativo di recidiva di TEV osservato nei due gruppi di pazienti. Nel gruppo di soggetti con età superiore a 50 anni si sono verificate 8 recidive su 51 pazienti, mentre nel gruppo di soggetti con età inferiore a 50 anni si sono presentate 4 recidive su 27 pazienti. L'analisi delle curve di sopravvivenza ha dimostrato che non è presente una differenza statisticamente significativa tra le stesse ($p=0.860$).

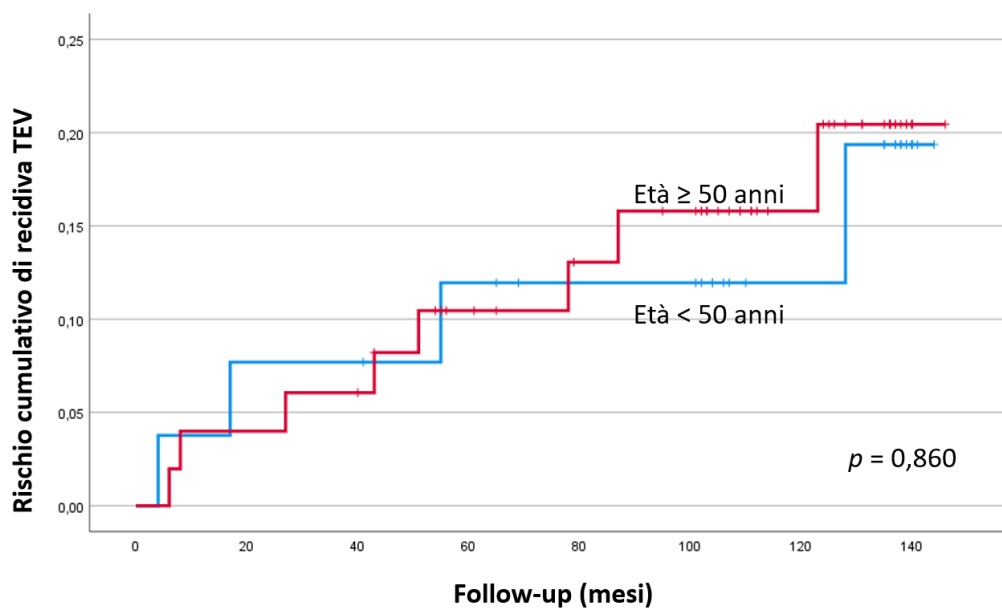


Figura 19. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo l'età.

Volendo analizzare il legame tra l'obesità ed il rischio di recidiva, la popolazione considerata è stata divisa in due gruppi in base al valore di BMI \geq o $<$ a 30. Nella fig. 20 è rappresentato il rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV presente nei due gruppi di pazienti. Nel gruppo con BMI \geq 30 si sono riscontrati 2 eventi su 13 pazienti totali, mentre nel gruppo con BMI $<$ 30 le recidive verificatesi sono state 10 su 65 pazienti. La differenza osservata non è risultata statisticamente significativa ($p=0.930$).

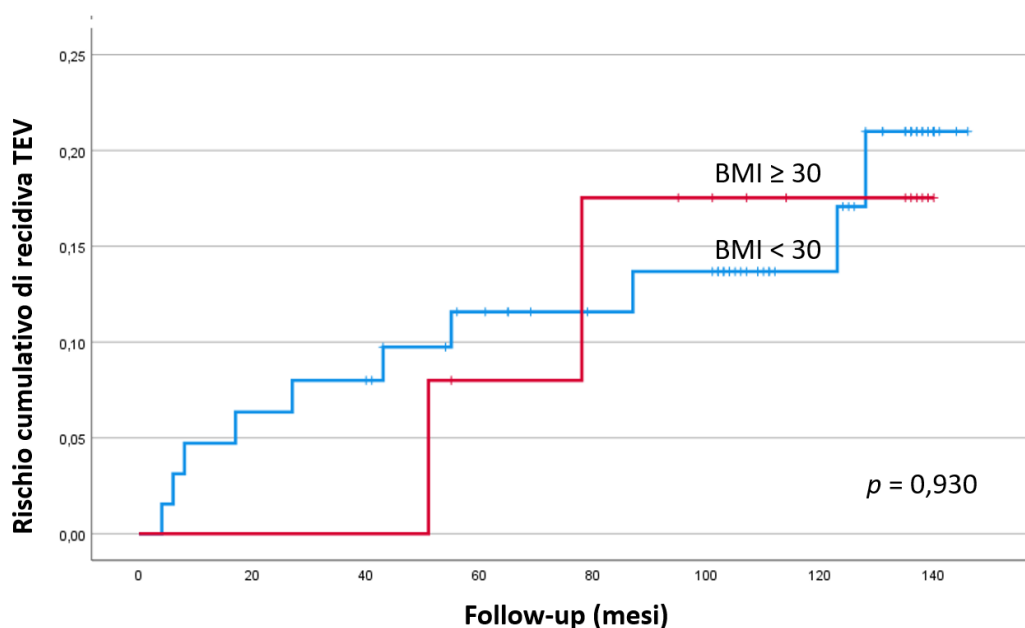


Figura 20. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo il BMI.

La popolazione in oggetto è stata poi suddivisa in base al tipo di primo evento TEV, idiopatico o secondario, per studiare il rapporto tra questa variabile e il rischio di recidiva. La fig. 21 riporta il rischio cumulativo di recidiva di TEV osservato nei due gruppi di pazienti. Nei pazienti con un primo evento idiopatico sono state individuate 7 recidive su 36 pazienti, invece nei pazienti con un primo evento secondario sono state riscontrate 5 recidive su 42 pazienti. Anche in questo caso la differenza rilevata tra i due gruppi di pazienti osservati non è risultata statisticamente significativa ($p=0.323$).

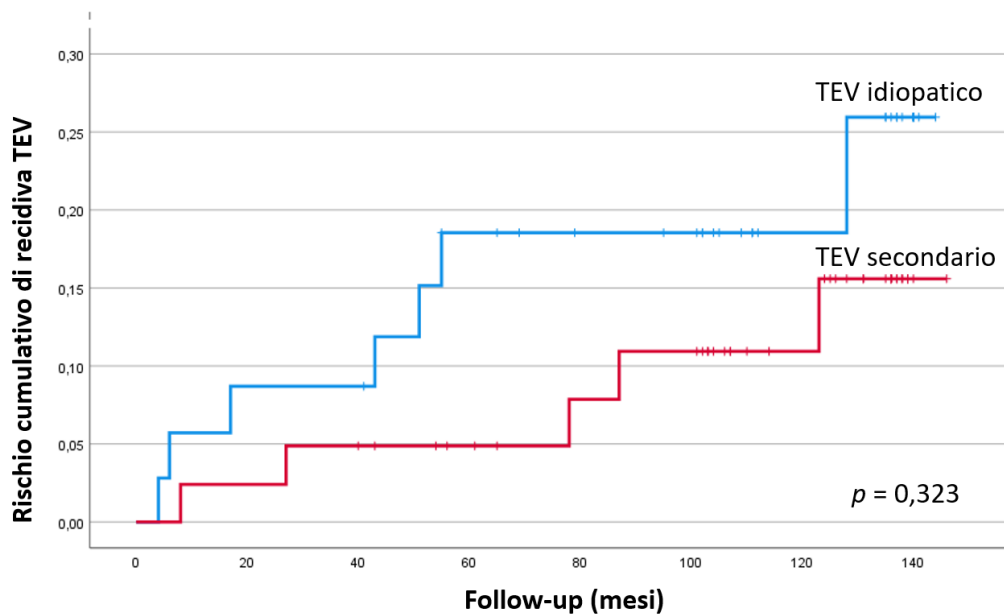


Figura 21. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo la tipologia del primo evento.

Il legame tra la funzionalità renale ed il rischio di recidiva è stato indagato suddividendo la popolazione presa in esame in tre gruppi in base alla stima del filtrato glomerulare (eGFR): $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$, eGFR compresa tra 60 e $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ e infine $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Come mostrato in fig. 22, nei pazienti con una funzionalità renale conservata sono state riportate 6 recidive su un totale di 41 pazienti, nei soggetti con valori di eGFR compresa tra 90 e 60 ml/min si sono verificate 4 recidive su un totale di 31 pazienti, mentre nell'ultimo gruppo sono state osservate 2 recidive su 6 pazienti. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa ($p=0.252$).

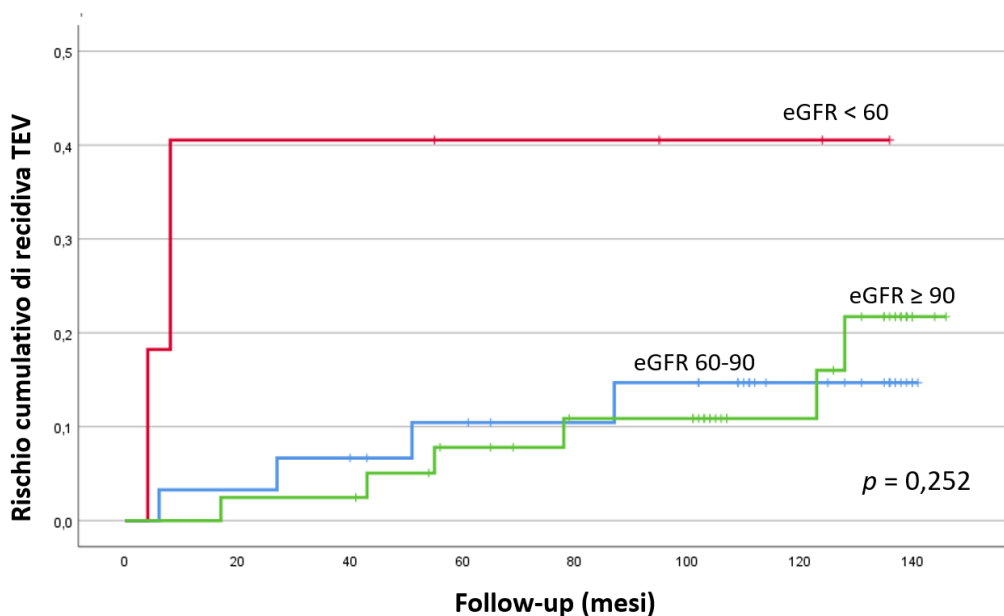


Figura 22. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo la funzionalità renale.

Inoltre, per comprendere meglio il rapporto fra uricemia e rischio di recidiva, si è deciso di suddividere la popolazione in due gruppi facendo riferimento al valore di acido urico pari a 4,38 mg/dL. Nella fig. 23 viene rappresentato il rischio cumulativo di recidiva di TEV osservato nei due gruppi di pazienti. Nei pazienti con livelli di uricemia superiori al valore stabilito si sono verificate 5 recidive su un totale di 42 pazienti, mentre nei pazienti con livelli di uricemia inferiori a 4,38 mg/dL sono state riportate 7 recidive su un totale di 29 pazienti. La differenza non è risultata statisticamente significativa ($p=0.186$).

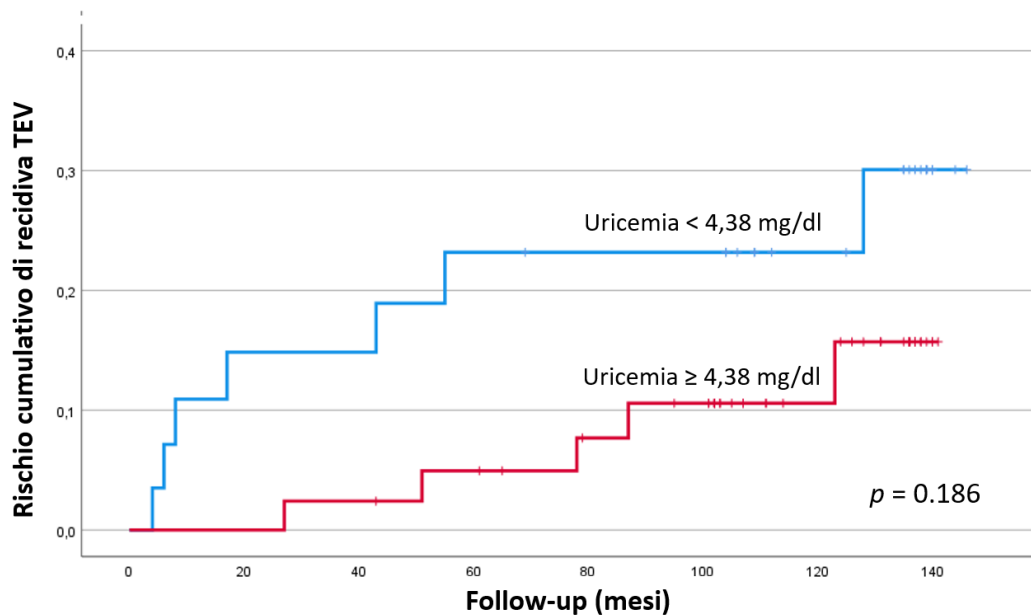


Figura 23. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo i valori di uricemia.

Infine, si è studiato il rapporto tra il rischio di recidiva e l'utilizzo di ASA, suddividendo la popolazione in due gruppi: il primo gruppo assumeva la cardioaspirina, il secondo al contrario non era esposto al trattamento. Come descritto in fig. 24, nel primo gruppo di pazienti non è stata registrata alcuna recidiva su un totale di 6 pazienti, invece nel secondo gruppo si sono verificate 12 recidive su 72 pazienti. Questa differenza, comunque, non è risultata statisticamente significativa, infatti la p è risultata pari a 0.296.

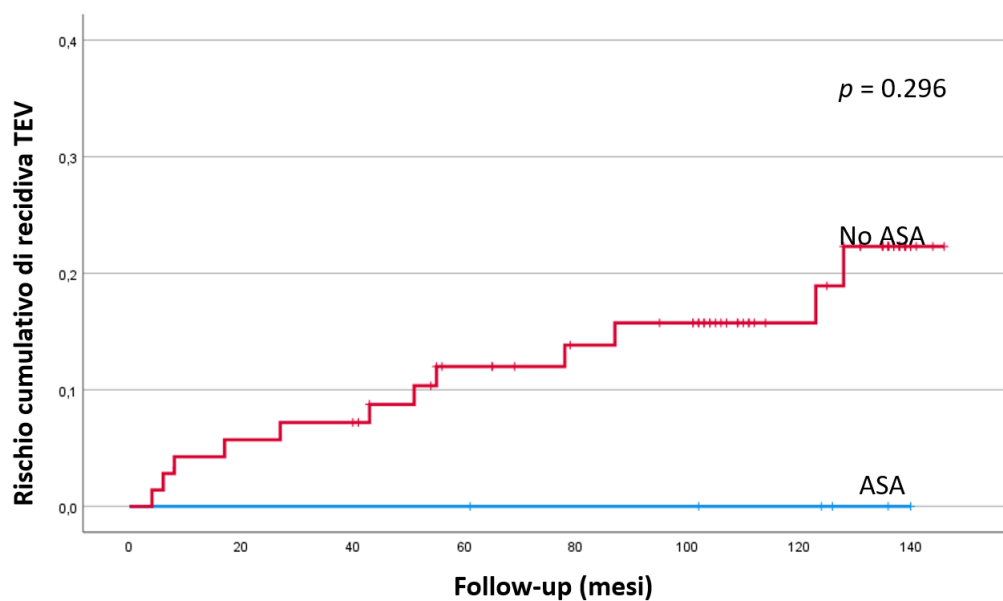


Figura 24. Rischio cumulativo di recidiva di TEV secondo l'utilizzo di ASA.

La tabella XV riporta la stima dell'Hazard Ratio (HR) di recidiva di TEV sulla base dei fattori di rischio precedentemente analizzati: età, sesso maschile, tipologia idiopatica di TEV, eGFR, uricemia e utilizzo di ASA. Nessuna variabile oggetto dello studio risulta associata ad un aumentato rischio di recidiva di TEV.

Tabella XV. Hazard Ratio per recidiva di TVP distali secondo fattori di rischio.

Fattori di rischio	Analisi univariata			
	HR	IC 95%		p
		Inferiore	Superiore	
Età (anni)	1,003	0,965	1,043	0,886
Sesso (maschile)	0,403	0,109	1,491	0,173
Tipologia TEV (idiopatica)	1,770	0,561	5,583	0,330
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0,974	0,948	1,002	0,067
Uricemia (mg/dl)	0,742	0,446	1,235	0,251
ASA (sì)	0,209	0,002	19,054	0,496

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La finalità di questo studio è stata quella di valutare prospetticamente l'associazione di fattori di rischio noti e di predittori clinico/biumorali emergenti con il rischio di recidiva di malattia tromboembolica venosa, proseguendo poi ad approfondire più in particolare il rischio conseguente ad un primo episodio di trombosi venosa profonda prossimale, associata o meno ad embolia polmonare, rispetto ad un primo episodio di trombosi venosa profonda distale isolata.

Lo studio è stato condotto allo scopo di intervenire con maggiore consapevolezza sulla decisione di proseguire o meno la terapia anticoagulante oltre i primi 3-6 mesi dall'evento trombotico, decisione che si rivela ancor oggi molto complessa in quanto si basa sulla stratificazione del rischio di recidiva del singolo paziente, che viene confrontato con quello emorragico.

Allorquando nel passato erano disponibili soltanto gli antagonisti della vitamina K, i soggetti affetti da TEV idiopatico o secondario a fattori di rischio minori, che attualmente presentano un profilo di rischio di recidiva che viene equiparato alle forme idiopatiche, erano indirizzati al trattamento anticoagulante di durata limitata nel tempo, poiché il rischio emorragico connesso ad una durata prolungata della terapia risultava considerevole. Con l'avvento dei DOAC, invece, il rischio di emorragia è molto diminuito rispetto alla terapia con dicumarolici; pertanto si è cercato nuovamente di comprendere il reale rischio di recidiva tromboembolica alla sospensione della terapia anticoagulante, suddividendo i pazienti per sesso, modalità di presentazione iniziale e caratteristiche dell'evento, rischio di morte legato alla recidiva e, infine, rischio emorragico connesso alla prosecuzione della terapia anticoagulante stessa nel lungo termine.

A tale proposito, una recente metanalisi, pubblicata su *Annals of Internal Medicine* nel 2021 ("*Majestic*"), ha evidenziato come il rischio emorragico ascrivito al proseguimento della terapia anticoagulante oltre i 3 mesi sia notevole: l'incidenza annuale di emorragie maggiori si attesta su 1.74% per i dicumarolici e 1.12% per i DOAC; la *case-fatality rate* è dell'8.3% in corso di VKA e 9.7% in corso di DOAC, ossia circa 2-3 volte maggiore rispetto a quella prevista in caso di recidiva di TEV (3.8%).¹¹⁷

Per questi motivi, è essenziale che la decisione clinica sia fondata sulla personalizzazione della terapia, facendo riferimento al contesto clinico di ogni singolo paziente o gruppo di pazienti e bilanciando meticolosamente il rischio di recidiva trombotica con quello emorragico.

A tale riguardo i risultati del presente studio possono rivestire una certa influenza nella scelta della durata del trattamento della malattia tromboembolica venosa, poiché si è cercato di individuare una correlazione tra il rischio di recidiva e fattori di rischio, che non sono solo quelli giudicati “tradizionali” ma anche altri emersi più recentemente. In una prima analisi condotta all’interno di una popolazione di pazienti che avevano avuto un singolo evento tromboembolico e che avevano terminato il trattamento antitrombotico, siamo andati ad analizzare il ruolo del sesso maschile, dell’età, dei valori di uricemia e funzione renale, della sede e natura dell’evento TEV e del concomitante trattamento antitrombotico con acido acetilsalicilico nel determinare il rischio di recidiva.

Nello specifico, è stato confermato un aumento del rischio di recidiva in relazione a predittori clinici già noti in letteratura, quali il sesso maschile, la sede prossimale o polmonare e la natura idiopatica del primo evento TEV.

All’interno della popolazione considerata, infatti, il rischio di recidiva nel sesso maschile è 2 volte maggiore rispetto al sesso femminile.

Inoltre, la localizzazione prossimale del primo episodio TEV (intesa come TVP prossimale e/o EP) determina un rischio di recidiva circa 2 volte maggiore rispetto a quella distale. L’associazione rimane statisticamente significativa anche all’analisi multivariata.

Analogamente, il rischio di recidiva in pazienti con un primo evento TEV di natura idiopatica è 1.9 volte maggiore rispetto al rischio di recidiva in pazienti con un primo evento TEV secondario a un fattore di rischio transitorio o reversibile; anche in questo caso l’associazione rimane statisticamente significativa anche all’analisi multivariata. Molti studi osservazionali e prospettici convalidano l’esito ottenuto, delineando più volte la natura idiopatica dell’evento TEV come un importante predittore indipendente di rischio di recidiva e costituendo, secondo le linee guida più recenti, un’indicazione al prolungamento della terapia anticoagulante a lungo termine.^{1(p2),84,118,119}

In sintesi, il sesso maschile, la natura idiopatica e la sede prossimale del primo evento si confermano importanti fattori di rischio di recidiva di TEV come già ampiamente dimostrato in letteratura. Per quanto riguarda l'età e il BMI non è emerso un rischio significativo di recidiva nei soggetti anziani o negli obesi e questo appare in linea con le ultime osservazioni disponibili in letteratura.

In merito all'uricemia e alla funzionalità renale, nonostante in letteratura vi sia una disponibilità limitata di dati, sembra che tali parametri bioumorali si stiano distinguendo sempre più come efficaci predittori indipendenti di recidiva di TEV. Non è ancora chiara la fisiopatologia che sottende a queste due associazioni, tuttavia, per quanto riguarda la decurtazione della funzionalità renale, in molteplici studi la presenza di malattia renale cronica sembra rappresentare un fattore di rischio di recidiva di tromboembolismo venoso.^{96,120} Nei pazienti con insufficienza renale cronica, infatti, compaiono livelli elevati di marcatori infiammatori e pro-trombotici, come il fibrinogeno, il fattore VIII della coagulazione, il D-dimero e le microparticelle, derivanti da cellule endoteliali, leucociti e piastrine. L'aumento di questi fattori è causato probabilmente sia da un incremento della produzione che dalla riduzione della loro clearance renale.¹²¹

Anche nella nostra analisi il declino della funzione renale si è dimostrato un valido predittore di recidiva di malattia tromboembolica venosa. La popolazione in questione è stata suddivisa in sole 3 categorie di insufficienza renale (eGFR \geq 90 ml/min/1.73m², eGFR compreso tra 60 e 90 ml/min/1.73m² ed infine eGFR $<$ 60 ml/min/1.73m²) poiché la popolazione con valori di filtrato glomerulare $<$ 30 ml/min/1.73m² è risultata poco rappresentata. Ciò potrebbe essere motivato dal fatto che nella pratica clinica quotidiana vengono considerati ad alto rischio di recidiva trombotica pazienti che riportano un severo grado di insufficienza renale, cioè soggetti fragili, con la tendenza, pertanto, nel caso dello sviluppo di un primo episodio TEV, a proseguire la terapia anticoagulante.

Considerando l'uricemia, i risultati conseguiti rispecchiano quelli di precedenti ricerche.⁹⁹ In effetti, dopo essere entrato nelle cellule endoteliali, l'acido urico produce infiammazione, stress ossidativo e, dunque, disfunzione endoteliale. L'infiammazione, lo stress ossidativo e l'ipossia nella placca determinano trombosi dei vasi arteriosi, mentre l'infiammazione e la disfunzione endoteliale causano

ipercoagulabilità e, quindi, trombosi sul versante venoso. Tuttavia, poiché la relazione tra l'incremento di uricemia e il rischio di recidiva di TEV è stata indagata in pochi studi, è opportuno approfondire ulteriormente la questione con altre analisi, per stabilire se il suo dosaggio possa in futuro ricoprire un ruolo più decisivo nella scelta della durata del trattamento anticoagulante.

Nella nostra coorte abbiamo anche riscontrato come i pazienti sottoposti a terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico per altri motivi, in particolar modo precedenti cardio-cerebrovascolari, hanno presentato recidive in una percentuale minore di casi: l'aspirina, pertanto, sembra ricoprire un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di recidive di eventi TEV. Questo riscontro risulta in linea con i dati della letteratura: lo studio *WARFASA* pubblicato nel *New England Journal of Medicine* nel 2012 aveva, infatti, già documentato che l'assunzione di aspirina, dopo 6-18 mesi di trattamento anticoagulante, diminuiva il rischio di recidiva di circa il 40% rispetto al placebo.¹²² Tuttavia, l'acido acetilsalicilico usato nella prevenzione delle recidive di TEV dovrebbe essere rivolto ad una minoranza di pazienti, in quanto, nel confronto con la terapia anticoagulante con dicumarolici e DOAC, la protezione conferita da ASA è inferiore e il rischio emorragico si mantiene comunque molto elevato. L'ASA potrebbe essere quindi proposta a chi rifiuta categoricamente o non tollera alcuna forma di trattamento anticoagulante e potrebbe essere presa in considerazione per la prevenzione degli eventi TEV anche in tutti i pazienti che presentano indicazioni strette alla profilassi secondaria per storia di precedenti eventi cardio- o cerebro-vascolari.¹²³

Infine, è stato osservato come le pazienti con un primo evento TEV ormono-correlato o secondario alla gravidanza presentino, in realtà, un basso rischio di recidiva, dopo la sospensione del fattore scatenante.

In un secondo momento abbiamo analizzato l'associazione tra i fattori di rischio precedentemente elencati ed il rischio di recidiva, discriminando i pazienti sulla base della sede del primo evento TEV. Per quanto riguarda le TVP in sede prossimale, associate o meno ad embolia polmonare, si sono riconfermati i noti fattori di rischio, ad eccezione dell'età.

Specificatamente, nella popolazione considerata per il sesso maschile è stato documentato un rischio di recidiva aumentato di circa 2.9 volte rispetto al sesso femminile e la presenza di un primo evento idiopatico ha determinato un rischio pari a 1.9 volte quello associato ad un evento secondario.

In merito all'eGFR, la popolazione è stata suddivisa sempre in tre gruppi in base alla stima del filtrato glomerulare: $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$, eGFR compresa tra 60 e $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ e infine $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Nonostante il numero esiguo di casi, in particolare per quanto riguarda i pazienti con insufficienza renale cronica in stadio 3, 4 e 5, il peggioramento della funzione renale si è comunque dimostrato un predittore di recidiva. Allo stesso modo, anche i valori di uricemia si sono confermati associati al rischio di recidiva di eventi TEV: infatti per ogni aumento dei livelli di acido urico di 1 mg/dL l'*Hazard Ratio* di recidiva è risultato aumentato di circa 1.4.

Infine, anche in questo caso abbiamo riscontrato come i pazienti che assumono ASA per altri motivi presentino un ridotto rischio di recidiva a seguito di un primo episodio TEV prossimale.

All'analisi multivariata, sono rimaste statisticamente significative le associazioni tra il rischio di recidiva e tre predittori, in particolare la natura idiopatica del TEV, l'uricemia e l'impiego di ASA.

Per quanto riguarda le trombosi venose distali, invece, l'analisi di regressione non ha evidenziato alcun predittore di recidiva tra quelli analizzati nel sottogruppo di pazienti con primo evento TEV prossimale. Questo riscontro risulta in accordo con l'orientamento clinico attuale che prevede la sospensione del trattamento antitrombotico dopo i primi 3 mesi di terapia.⁷⁹

Va, tuttavia, considerato come il valore di filtrato glomerulare sia risultato debolmente associato al rischio di recidiva, con valori di p ai limiti della significatività statistica. Nel confronto, infatti, tra la popolazione che ha presentato una recidiva rispetto a soggetti che non hanno avuto recidive TEV, l'unico predittore bioumorale significativamente diverso è risultato essere proprio la creatinina. Questi dati necessitano, quindi, di essere riconfermati in una casistica

di pazienti più ampia e soprattutto caratterizzata da una maggiore quota di soggetti con gradi di compromissione severa della funzione renale.

Punti di forza di questo studio sono stati: la buona numerosità campionaria disponibile; l'inclusione all'interno del modello predittivo di variabili cliniche riproducibili, con conseguente limitata variabilità interosservatore; l'utilizzo di variabili già riconosciute e validate come predittori di recidiva di TEV; il lungo periodo di follow-up clinico.

Il limite fondamentale del presente studio è rappresentato dall'eterogeneità del tempo trascorso tra la determinazione delle caratteristiche clinico-laboratoristiche di ogni singolo paziente reclutato ed il momento in cui si è verificata la recidiva, tempo che è risultato ampiamente variabile tra i diversi soggetti. Di conseguenza, è probabile che, soprattutto in pazienti inizialmente classificati ad alto rischio trombotico, siano stati impostati degli interventi di tipo farmacologico e non, e che tali interventi possano aver determinato una modifica dell'incidenza dei vari determinanti sul rischio di recidiva TEV, in particolare in coloro che hanno sviluppato una recidiva dopo molto tempo dall'arruolamento. Un ulteriore limite consiste nella necessità di convalida delle molteplici associazioni riscontrate da studi indipendenti che comprendano una casistica molto più ampia di pazienti.

In conclusione, il nostro studio conferma l'esistenza di un'associazione statisticamente significativa tra il rischio di recidiva TEV e l'aumento dei livelli di uricemia, la riduzione della stima del filtrato glomerulare, il sesso maschile, la sede prossimale e la natura idiopatica del primo evento, oltre che l'utilizzo di terapia con cardioaspirina. Tale associazione si conferma valida per soggetti con storia di un primo TEV in sede prossimale (TVP prossimale e/o embolia polmonare). Nei pazienti con TVP distale, invece, non è stato riscontrato alcun predittore di recidiva, anche se la funzione renale sembra un fattore da non trascurare in questo sottogruppo di pazienti. Tali risultati, se risulteranno confermati da ulteriori studi, comprendenti una casistica più ampia di popolazione, potranno adiuvarne il clinico

nella critica decisione riguardante la prosecuzione del trattamento anticoagulante una volta completati i 3 mesi di terapia standard, al fine di ridurre il rischio di recidiva tromboembolica, senza andare ad incrementare in maniera significativa il rischio di sanguinamento associato alla terapia stessa.

BIBLIOGRAFIA

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
2. Kesieme, Kesieme. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med.* Published online April 2011:59. doi:10.2147/JBM.S19009
3. Seedat ZO, Khan AU, Plisco MS. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2022;387(13):1241. doi:10.1056/NEJMc2210390
4. Doherty S. Pulmonary embolism: An update. Published online 2017.
5. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23_suppl_1):I-4. doi:10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66
6. Am W, Ge R. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016;118(9). doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841
7. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4208-4218. doi:10.1093/eurheartj/ehx003
8. White RH, Keenan CR. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl 4:S11-17. doi:10.1016/S0049-3848(09)70136-7
9. Winter MP, Scherthaner GH, Lang IM. Chronic complications of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2017;15(8):1531-1540. doi:10.1111/jth.13741

10. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2009;102(4):688-693. doi:10.1160/TH09-04-0266
11. Mullin CJ, Klinger JR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin.* 2018;14(3):339-351. doi:10.1016/j.hfc.2018.02.009
12. O'Connell C, Montani D, Savale L, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Presse Medicale Paris Fr 1983.* 2015;44(12 Pt 2):e409-416. doi:10.1016/j.lpm.2015.10.010
13. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756-764.
14. Moran J, Bauer KA. Managing thromboembolic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias. *Blood.* 2020;135(5):344-350. doi:10.1182/blood.2019000917
15. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3169. doi:10.3390/ijms24043169
16. Stone J, Hangge P, Albadawi H, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S276-S284. doi:10.21037/cdt.2017.09.01
17. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's Contribution to the Understanding of Thrombosis and Cellular Biology. *Clin Med Res.* 2010;8(3-4):168-172. doi:10.3121/cm.2009.866
18. Chan NC, Weitz JI. Recent advances in understanding, diagnosing and treating venous thrombosis. *F1000Research.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-1206. doi:10.12688/f1000research.27115.1

19. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *The Lancet*. 2021;398(10294):64-77. doi:10.1016/S0140-6736(20)32658-1
20. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I9-16. doi:10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6
21. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev*. 2009;23(5):225-229. doi:10.1016/j.blre.2009.07.002
22. Closse C, Seigneur M, Renard M, et al. Influence of hypoxia and hypoxia-reoxygenation on endothelial P-selectin expression. *Haemostasis*. 1996;26 Suppl 4:177-181. doi:10.1159/000217296
23. Falati S, Liu Q, Gross P, et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med*. 2003;197(11):1585-1598. doi:10.1084/jem.20021868
24. Andrews RK, Arthur JF, Gardiner EE. Neutrophil extracellular traps (NETs) and the role of platelets in infection. *Thromb Haemost*. 2014;112(4):659-665. doi:10.1160/TH14-05-0455
25. Miljić P, Rolović Z, Elezović I, Antunović P, Stanojević M, Colović M. [Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C, protein S and factor XII in 121 patients with venous or arterial thrombosis]. *Srp Arh Celok Lek*. 1999;127(1-2):21-27.
26. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2004;2(9):1526-1532. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00852.x
27. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(3):147-158. doi:10.1080/17474086.2019.1583555

28. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(8):808-820. doi:10.1055/s-0036-1592333
29. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost JTH*. 2005;3(3):459-464. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01197.x
30. Fischer R, Sachs UJ, Heidinger KS, Eisenburger D, Kemkes-Matthes B. Prevalence of hereditary antithrombin mutations is higher than estimated in patients with thrombotic events. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2013;24(4):444-448. doi:10.1097/MBC.0b013e32835cc143
31. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2008;14(6):1229-1239. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01830.x
32. Cooper PC, Hill M, Maclean RM. The phenotypic and genetic assessment of protein C deficiency. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(4):336-346. doi:10.1111/j.1751-553X.2012.01401.x
33. Neupane S, Pudasaini P, Dhakal B, Awal S, Thapa S, Subedi B. Protein S Deficiency with Recurrent Deep Vein Thrombosis and Post Thrombotic Syndrome: A Case Report. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2022;60(254):892-894. doi:10.31729/jnma.7694
34. Ten Kate MK, Van Der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia*. 2008;14(6):1222-1228. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01775.x
35. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med*. 2011;13(1):1-16. doi:10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2
36. Zöller B, Holm J, Svensson P, Dahlbäck B. Elevated Levels of Prothrombin Activation Fragment 1+2 in Plasma from Patients with Heterozygous Arg506 to Gin Mutation in the Factor V Gene (APC-Resistance) and/or Inherited Protein S

- Deficiency. *Thromb Haemost.* 1996;75(2):270-274. doi:10.1055/s-0038-1650259
37. Brugge JM, Simioni P, Bernardi F, et al. Expression of the normal factor V allele modulates the APC resistance phenotype in heterozygous carriers of the factor V Leiden mutation. *J Thromb Haemost.* 2005;3(12):2695-2702. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01634.x
38. Jadaon MM. Epidemiology of Prothrombin G20210A Mutation in the Mediterranean Region. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011054. doi:10.4084/MJHID.2011.054
39. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011;9(2):120-138. doi:10.2450/2010.0066-10
40. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001;86(3):809-816.
41. Lee R, Frenkel EP. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17(1):85-102. doi:10.1016/S0889-8588(02)00090-4
42. Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and Thrombosis: An Overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(6):872-884. doi:10.5858/2007-131-872-HATAO
43. Simioni P, Tormene D, Tognin G, et al. X-Linked Thrombophilia with a Mutant Factor IX (Factor IX Padua). *N Engl J Med.* 2009;361(17):1671-1675. doi:10.1056/NEJMoa0904377
44. Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost.* 2014;112(6):1103-1109. doi:10.1160/TH14-05-0457

45. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):1-7. doi:10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001
46. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer.* 2010;103(7):947-953. doi:10.1038/sj.bjc.6605883
47. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2021;137(14):1959-1969. doi:10.1182/blood.2020007338
48. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):632-634. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
49. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic Review: The Trousseau Syndrome Revisited: Should We Screen Extensively for Cancer in Patients with Venous Thromboembolism? *Ann Intern Med.* 2008;149(5):323-333. doi:10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00007
50. Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. *Br J Haematol.* 2008;141(5):587-597. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07089.x
51. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med.* 2005;118(9):978-980. doi:10.1016/j.amjmed.2005.03.012
52. Klovaite J, Benn M, Nordestgaard BG. Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study. *J Intern Med.* 2015;277(5):573-584. doi:10.1111/joim.12299

53. Ntinopoulou P, Ntinopoulou E, Papathanasiou IV, et al. Obesity as a Risk Factor for Venous Thromboembolism Recurrence: A Systematic Review. *Medicina (Mex)*. 2022;58(9):1290. doi:10.3390/medicina58091290
54. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):786. doi:10.3390/ijms23020786
55. Raetz J, Wilson M, Collins K. Varicose Veins: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;99(11):682-688.
56. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic Venous Insufficiency. *Circulation*. 2014;130(4):333-346. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898
57. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(12):85. doi:10.1007/s11926-021-01038-2
58. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-2021. doi:10.1056/NEJMra1705454
59. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(1):101463. doi:10.1016/j.berh.2019.101463
60. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2010;8(2):237-242. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
61. ESHRE Capri Workshop Group, Eichinger S, Evers JLH, et al. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):471-482. doi:10.1093/humupd/dmt028
62. Bistervels IM, Scheres LJJ, Hamulyák EN, Middeldorp S. Sex matters: Practice 5P's when treating young women with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2019;17(9):1417-1429. doi:10.1111/jth.14549

63. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(11):2297-2300. doi:10.1161/ATVBAHA.110.211482
64. Sturm W, Sandhofer A. Dyslipidemia and thrombosis: causal relationship or epiphenomenon of sedentary lifestyle? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(3):e19. doi:10.1161/01.ATV.0000157142.64490.e9
65. Kohorst MA, Warad DM, Nageswara Rao AA, Rodriguez V. Obesity, sedentary lifestyle, and video games: The new thrombophilia cocktail in adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(7):e27041. doi:10.1002/pbc.27041
66. Prandoni P. Acquired Risk Factors for Venous Thromboembolism in Medical Patients. *Hematology.* 2005;2005(1):458-461. doi:10.1182/asheducation-2005.1.458
67. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e227S-e277S. doi:10.1378/chest.11-2297
68. Lee CH, Cheng CL, Chang CH, et al. Universal pharmacological thromboprophylaxis for total knee arthroplasty may not be necessary in low-risk populations: a nationwide study in Taiwan. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):56-63. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04555.x
69. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* Published online 2005:1-12. doi:10.1182/asheducation-2005.1.1
70. Dunbar NM, Chandler WL. Thrombin generation in trauma patients. *Transfusion (Paris).* 2009;49(12):2652-2660. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02335.x
71. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous

- thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2450-2457. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
72. James AH. Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(3):326-331. doi:10.1161/ATVBAHA.109.184127
73. Becattini C, Agnelli G. Risk stratification and management of acute pulmonary embolism. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):404-412.
74. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Am Fam Physician.* 2012;86(10):913-919.
75. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. *Harrison Principi Di Medicina Interna 18° Edizione.* Vol 2.; 2012.
76. Authors/Task Force Members, Torbicki A, Perrier A, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276-2315. doi:10.1093/eurheartj/ehn310
77. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(6):2247-2259. doi:10.1016/j.chest.2021.07.056
78. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *The BMJ.* 2019;366:l4363. doi:10.1136/bmj.l4363
79. Kearon C, Kahn SR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Blood.* 2020;135(5):317-325. doi:10.1182/blood.2019002364

80. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost JTH*. 2016;14(7):1480-1483. doi:10.1111/jth.13336
81. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):769-774. doi:10.1001/archinte.160.6.769
82. White RH, Zhou H, Romano PS. Length of hospital stay for treatment of deep venous thrombosis and the incidence of recurrent thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1998;158(9):1005-1010. doi:10.1001/archinte.158.9.1005
83. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1678-1683. doi:10.1001/archinte.168.15.1678
84. Vučković BA, Cannegieter SC, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Lijfering WM. Recurrent venous thrombosis related to overweight and obesity: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost JTH*. 2017;15(7):1430-1435. doi:10.1111/jth.13710
85. Stewart LK, Kline JA. Metabolic Syndrome Increases Risk of Venous Thromboembolism Recurrence after Acute Pulmonary Embolism. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(7):821-828. doi:10.1513/AnnalsATS.201907-518OC
86. Farren-Dai L, Carrier M, Kovacs J, et al. Association between remote major venous thromboembolism risk factors and the risk of recurrence after a first unprovoked episode. *J Thromb Haemost JTH*. 2017;15(10):1977-1980. doi:10.1111/jth.13796
87. Malato A, Saccullo G, Iorio A, Ageno W, Siragusa S. Residual vein thrombosis and D-dimer for optimizing duration of anticoagulation in idiopathic deep vein thrombosis. *Curr Pharm Des*. 2010;16(31):3483-3486. doi:10.2174/138161210793563428

88. Donadini MP, Ageno W, Antonucci E, et al. Prognostic significance of residual venous obstruction in patients with treated unprovoked deep vein thrombosis: a patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2014;111(1):172-179. doi:10.1160/TH13-04-0336
89. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *The BMJ.* 2011;342:d3036. doi:10.1136/bmj.d3036
90. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2014;123(25):3972-3978. doi:10.1182/blood-2014-01-549733
91. Nichols KM, Henkin S, Creager MA. Venous Thromboembolism Associated With Pregnancy: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2128-2141. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.090
92. Kiconco S, Abdul Sultan A, Grainge MJ. Recurrence risk of venous thromboembolism and hormone use in women from England: a cohort study using clinical practice research datalink. *Br J Haematol.* 2017;177(1):127-135. doi:10.1111/bjh.14516
93. R. Kahn S, Shrier I, A. Julian J, et al. Determinants and Time Course of the Postthrombotic Syndrome after Acute Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med.* Published online November 18, 2008. Accessed May 27, 2023. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004>
94. O A, M M, A BR, et al. D-dimer levels and risk of recurrence following provoked venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Intern Med.* 2020;287(1). doi:10.1111/joim.12969

95. Bjøri E, Johnsen HS, Hansen JB, Brækkan SK. D-dimer at venous thrombosis diagnosis is associated with risk of recurrence. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):917-924. doi:10.1111/jth.13648
96. Goto S, Haas S, Ageno W, et al. Assessment of Outcomes Among Patients With Venous Thromboembolism With and Without Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2022886. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.22886
97. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of Inflammatory and Procoagulant Biomarkers in Elderly Persons With Renal Insufficiency. *Circulation.* 2003;107(1):87-92. doi:10.1161/01.CIR.0000042700.48769.59
98. Țăpoi L, Șalaru DL, Sascău R, Stătescu C. Uric Acid-An Emergent Risk Marker for Thrombosis? *J Clin Med.* 2021;10(10):2062. doi:10.3390/jcm10102062
99. De Lucchi L, Nardin C, Sponchiado A, et al. Serum uric acid levels and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH.* 2021;19(1):194-201. doi:10.1111/jth.15139
100. Morelli VM, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Lipid levels and risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(4):695-701. doi:10.1111/jth.13640
101. S E, Nm P, G H, et al. High-density lipoprotein and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Circulation.* 2007;115(12). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649954
102. Yu FTH, Armstrong JK, Tripette J, Meiselman HJ, Cloutier G. A local increase in red blood cell aggregation can trigger deep vein thrombosis: evidence based on quantitative cellular ultrasound imaging. *J Thromb Haemost JTH.* 2011;9(3):481-488. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04164.x
103. Eischer L, Tscholl V, Heinze G, Traby L, Kyrle PA, Eichinger S. Hematocrit and the risk of recurrent venous thrombosis: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2012;7(6):e38705. doi:10.1371/journal.pone.0038705

104. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149(2):209-220. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x
105. Eppenberger D, Nilius H, Anagnostelis B, Huber CA, Nagler M. Current Knowledge on Factor V Leiden Mutation as a Risk Factor for Recurrent Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.883986
106. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, et al. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood*. 2013;122(18):3210-3219. doi:10.1182/blood-2013-04-499335
107. Heit JA, Lahr BD, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR. Predictors of venous thromboembolism recurrence, adjusted for treatments and interim exposures: a population-based case-cohort study. *Thromb Res*. 2015;136(2):298-307. doi:10.1016/j.thromres.2015.06.030
108. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2008;179(5):417-426. doi:10.1503/cmaj.080493
109. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *The BMJ*. 2017;356:j1065. doi:10.1136/bmj.j1065
110. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost JTH*. 2012;10(6):1019-1025. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x
111. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost JTH*. 2017;15(10):1963-1970. doi:10.1111/jth.13781

112. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010;121(14):1630-1636. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925214
113. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000467. doi:10.1161/JAHA.113.000467
114. Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data. *J Thromb Haemost JTH*. 2015;13(5):775-781. doi:10.1111/jth.12871
115. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KIE, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open*. 2016;6(5):e011190. doi:10.1136/bmjopen-2016-011190
116. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
117. Khan F, Tritschler T, Kimpton M, et al. Long-Term Risk for Major Bleeding During Extended Oral Anticoagulant Therapy for First Unprovoked Venous Thromboembolism : A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2021;174(10):1420-1429. doi:10.7326/M21-1094
118. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199-205. doi:10.3324/haematol.10516
119. Mueller C, Limacher A, Méan M, Rodondi N, Aujesky D. Obesity is not associated with recurrent venous thromboembolism in elderly patients: Results

- from the prospective SWITCO65+ cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0184868. doi:10.1371/journal.pone.0184868
120. Rattazzi M, Villalta S, De Lucchi L, et al. Chronic kidney disease is associated with increased risk of venous thromboembolism recurrence. *Thromb Res*. 2017;160:32-37. doi:10.1016/j.thromres.2017.10.011
121. Dobrowolski C, Clark EG, Sood MM. Venous thromboembolism in chronic kidney disease: epidemiology, the role of proteinuria, CKD severity and therapeutics. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(2):241-247. doi:10.1007/s11239-016-1437-1
122. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1959-1967. doi:10.1056/NEJMoa1114238
123. Mai V, Bertoletti L, Cucherat M, et al. Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: An updated network meta-analysis. *PloS One*. 2019;14(4):e0214134. doi:10.1371/journal.pone.0214134

RINGRAZIAMENTI

Al termine di questa tesi di laurea, desidero ringraziare tutti coloro che mi hanno supportata e spronata nei sei anni del mio percorso universitario, a partire dalla mia famiglia: i miei genitori Roberto ed Emanuela, i miei fratelli Enrico ed Eleonora. Ringrazio, inoltre, il mio fidanzato Alberto, per l'amore sincero e la pazienza con cui mi ha sostenuta nella conclusione degli studi; gli amici tutti e i parenti, in particolare nonna Teresina e zia Orietta, che dal Cielo festeggiano insieme a me questo traguardo importante.

Infine, ringrazio Colui che più di tutti mi ha assistita nelle fatiche e nelle gioie degli esami sostenuti, il Signore Gesù, con la potente intercessione di: Maria Santissima, San Giuseppe, San Giuseppe da Copertino, Sant'Antonio di Padova e San Giuseppe Moscati. A loro offro tutta la mia gratitudine e il mio impegno nel seguire i pazienti che avranno bisogno di cure, tenendo sempre presenti le parole di San Giuseppe Moscati, il santo medico: "Il dolore va trattato non come un guizzo o una contrazione muscolare, ma come il grido di un'anima, a cui un altro fratello, il medico, accorre con l'ardenza dell'amore, la carità."