

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Dipartimento di Medicina – DIMED**

**Direttore: Prof. Paolo Simioni**

**U.O.C. Medicina Generale 1**

**Ospedale Ca' Foncello di Treviso**

**TESI DI LAUREA**

**“Identificazione dei fattori di rischio per recidiva di malattia tromboembolica  
venosa: risultati di uno studio prospettico”**

**RELATORE: Prof. Marcello Rattazzi**

**CORRELATORE: Dott.ssa Lara De Lucchi**

**Laureanda:**

**Chiara Di Bella**

**Anno Accademico: 2023/2024**



## INDICE

<b>Riassunto .....</b>	<b>5</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>7</b>
<b>Introduzione .....</b>	<b>9</b>
1. Malattia tromboembolica venosa .....	9
a. Definizione .....	9
b. Epidemiologia .....	11
c. Patogenesi ed eziologia .....	16
i. Fattori di rischio genetici .....	22
ii. Fattori di rischio acquisiti .....	28
iii. Fattori scatenanti .....	37
d. Diagnosi .....	42
i. Embolia polmonare .....	42
ii. Trombosi venosa profonda .....	46
e. Terapia .....	48
2. Recidiva di malattia tromboembolica venosa .....	53
a. Fattori di rischio di recidiva .....	56
i. Predittori clinici .....	56
ii. Predittori laboratoristici .....	61
b. Score predittivi di recidiva .....	66
i. HERDOO2 Scoring System .....	67
ii. DASH Score .....	67
iii. Vienna Prediction Model .....	68
<b>Scopo dello studio .....</b>	<b>69</b>
<b>Materiali e metodi .....</b>	<b>70</b>
1. Disegno dello studio e selezione dei pazienti .....	70
2. Modalità di raccolta dati .....	72

3. Analisi statistica .....	74
<b>Risultati .....</b>	<b>75</b>
1. Caratteristiche basali della popolazione .....	75
2. Follow-up clinico e recidiva di malattia tromboembolica venosa .....	77
3. Analisi del rischio di recidiva dei pazienti con primo episodio TEV idiopatico .....	81
4. Analisi del rischio di recidiva dei pazienti con primo episodio TEV secondario .....	88
5. Analisi del rischio di recidiva dei pazienti con primo episodio TEV secondario a fattori di rischio minori .....	93
6. Analisi del rischio di recidiva dei pazienti con primo episodio TEV secondario a fattori di rischio maggiori .....	98
<b>Discussione e conclusioni .....</b>	<b>100</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>105</b>

## RIASSUNTO

**Introduzione:** Il tromboembolismo venoso (TEV) è associato ad elevate mortalità e morbilità. La decisione di continuare o meno la terapia anticoagulante oltre i primi 3-6 mesi di trattamento è complessa e si basa su un'attenta valutazione del bilancio tra il rischio di recidiva e quello emorragico, stratificati per ogni singolo paziente. Alcuni fattori di rischio di recidiva sono già stati individuati nella letteratura scientifica e validati in numerosi studi; tuttavia, mancano conferme per quanto riguarda predittori clinico-biomorali emergenti che siano facilmente applicabili nella pratica clinica e permettano una stratificazione del rischio efficace.

**Scopo dello studio:** Valutare prospetticamente l'associazione sia di fattori di rischio comunemente impiegati nella pratica clinica sia di predittori clinico-biomorali emergenti con il rischio di recidiva di eventi TEV. Ulteriore obiettivo è rappresentato dall'analisi del rischio di recidiva discriminandolo sulla base delle caratteristiche del primo evento: idiopatico o secondario.

**Materiali e metodi:** Sono stati inclusi nello studio 285 pazienti afferenti all'ambulatorio Angiologico dell'Ospedale di Treviso nel periodo 2010-2022, con storia di pregresso singolo evento trombotico, non correlato alla presenza di neoplasia, che avevano sospeso la terapia anticoagulante orale dopo un periodo di trattamento iniziale. Sono stati raccolti dati anamnestici, antropometrici e biomorali al baseline e durante un follow-up mediano di  $7.8 \pm 3.5$  anni.

**Risultati:** Durante il periodo di osservazione, nella popolazione generale si sono verificati 68 casi di recidiva di tromboembolismo venoso (23,9%) e 32 decessi (11,2%). Tra le recidive, 52 casi (76,5%) sono stati classificati come idiopatici e 16 (23,5%) come secondari. Nell'analisi univariata, le caratteristiche significativamente differenti tra il gruppo con recidiva e quello senza includevano il sesso maschile ( $p=0.006$ ), il carattere idiopatico del primo evento ( $p=0.008$ ), la sede prossimale dell'evento ( $p<0.001$ ), l'assunzione di terapia con acido acetilsalicilico ( $p=0.020$ ), i livelli di uricemia ( $p=0.003$ ) e il filtrato glomerulare ( $p=0.005$ ). Queste variabili si sono confermate significative, ad eccezione del sesso e della funzione renale, anche nell'analisi multivariata.

Nell'analisi dei 142 soggetti con primo episodio di tromboembolismo venoso idiopatico, sono state registrate 44 recidive (31%). Nel confronto tra soggetti con e senza storia di recidiva, sono emersi come significativi i livelli di creatininemia

( $p=0.028$ ) e uricemia ( $p=0.020$ ), la terapia concomitante con ASA ( $p=0.005$ ) e la sede del primo episodio come associazione di TVP prossimale ed EP ( $p=0.002$ ). Queste variabili sono state confermate nell'analisi univariata, con l'eccezione della sede dell'evento. Invece, alla multivariata soltanto la terapia con ASA è risultata significativa.

Dei 143 pazienti con primo episodio di tromboembolismo venoso secondario, 24 hanno presentato una recidiva (16,8%). Nel confronto tra i pazienti con recidiva e quelli senza, l'analisi univariata ha evidenziato differenze significative per quanto riguarda i valori di filtrato glomerulare ed uricemia, tuttavia tali differenze non sono state confermate nell'analisi multivariata.

Infine, il gruppo di pazienti con primo episodio di TEV secondario è stato analizzato distinguendo tra fattori di rischio minori e maggiori. Mentre nel secondo sottogruppo non si sono evidenziate differenze significative, nel primo sottogruppo sono risultati rilevanti il sesso maschile ( $p=0.056$ ) e l'uricemia ( $p=0.014$ ); tuttavia, tali risultati non si sono mantenuti nell'analisi multivariata.

**Conclusioni:** I dati dello studio in esame confermano che il sesso maschile, la sede prossimale della trombosi venosa profonda associata a embolia polmonare, la natura idiopatica dell'evento, l'iperuricemia e l'insufficienza renale cronica sono predittori di recidiva di tromboembolismo venoso. Al contrario, l'uso concomitante di acido acetilsalicilico sembra svolgere un ruolo protettivo. Nei soggetti con primo evento di TEV idiopatico, sono stati confermati come predittori il sesso maschile, la sede dell'evento e i livelli di uricemia, mentre la funzione renale e nuovamente i livelli di acido urico sono risultati rilevanti nel gruppo di pazienti con primo evento di TEV secondario. Ulteriori studi sono necessari per validare tali risultati affinché possano supportare il clinico nel processo decisionale terapeutico per i pazienti affetti da TEV.

## ABSTRACT

**Introduction:** Venous thromboembolism (VTE) is associated with high mortality and morbidity. The decision whether or not to continue anticoagulant therapy beyond the first 3-6 months of treatment is complex and is based on the balance of the individual patient's recurrence risk against the bleeding risk. Some recurrence risk factors have already been identified in the scientific literature and validated in numerous studies; However, there is a lack of confirmation regarding emerging clinical-biomoral predictors that are easily applicable in clinical practice and allow effective risk stratification.

**Aim of the study:** To prospectively evaluate the association of both commonly employed risk factors and emerging clinical-biohumoral predictors with the recurrence risk of VTE events. A further objective is represented by the analysis of the recurrence risk by discriminating the patient on the basis of the type of first event: idiopathic or secondary.

**Materials and methods:** The study included 285 patients referred to the Angiology Clinic of the Treviso Hospital in the period 2010-2022, with a history of previous single VTE event, in absence of neoplasia, who had discontinued oral anticoagulant therapy after an initial treatment period. History, anthropometrics, and biohumoral data were collected at baseline and during the  $7.8\pm 3.5$ -year follow-up.

**Results:** During the observation period, there were 68 cases of venous thromboembolism recurrence (23.9%) and 32 deaths (11.2%) in the general population. Among the recurrences, 52 cases (76.5%) were classified as idiopathic and 16 (23.5%) as secondary events. In the univariate analysis, the characteristics that significantly differed between the group with recurrence and the group without included male sex ( $p=0.006$ ), idiopathic nature ( $p=0.008$ ), proximal DVT associated with PE ( $p<0.001$ ), acetylsalicylic acid therapy ( $p=0.020$ ), uric acid levels ( $p=0.005$ ), and glomerular filtration rate ( $p=0.005$ ). These variables remained significant, except for sex and renal function, in the multivariate analysis.

In the analysis of 142 subjects with a first episode of idiopathic VTE, there were 44 recurrences (31%). Recurrence incidences were compared between the group with recurrence history and the one without it, showing significance for creatinine levels ( $p=0.028$ ), uric acid levels ( $p=0.020$ ), concomitant ASA therapy ( $p=0.005$ ), and the site of the first episode as proximal DVT associated with PE ( $p=0.002$ ). These

variables were confirmed in the univariate analysis, with the exception of the event site. In the multivariate analysis, only ASA therapy remained significant.

Among the 143 patients with a first episode of secondary VTE, 24 experienced a recurrence (16.8%). In comparing patients with recurrence and those without, the univariate analysis revealed significant differences in glomerular filtration rate and uric acid levels; however, these differences were not confirmed in the multivariate analysis.

Finally, the group with a first episode of secondary VTE was analyzed distinguishing between minor and major risk factors. While no significant differences were observed in the latter subgroup, male sex ( $p=0.017$ ) and uric acid levels ( $p=0.003$ ) were relevant in the former subgroup; however, these results were not maintained in the multivariate analysis.

**Conclusions:** Data from this study confirm that male sex, proximal site of deep vein thrombosis associated with pulmonary embolism, idiopathic nature of the event, hyperuricemia, and chronic kidney disease are predictors of venous thromboembolism recurrence. Instead, the concomitant use of acetylsalicylic acid appears to have a protective role. In subjects with a first idiopathic VTE event, predictors confirmed include male sex, site, and uric acid levels, while renal function and, once again, uric acid levels were found to be relevant in the group of patients with a first secondary VTE event. Further studies are necessary to validate these findings in order to support clinicians in the therapeutic decision-making process for patients with VTE.

## INTRODUZIONE

### 1. MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA

#### 1.a - DEFINIZIONE

La malattia tromboembolica venosa (TEV o VTE, venous thromboembolism) comprende nella sua definizione diverse condizioni, che possono occorrere in maniera isolata oppure in associazione tra loro: la trombosi venosa profonda (TVP o DVT, deep venous thrombosis), l'embolia polmonare (EP o PE, pulmonary embolism) e la trombosi venosa superficiale (TVS o SVT, superficial vein thrombosis).<sup>1</sup>

La trombosi venosa profonda consiste nell'accumulo di materiale trombotico all'interno del circolo venoso profondo; in particolare, il sito d'elezione è costituito dagli arti inferiori, dove viene classificata in prossimale se si verifica a livello delle vene iliache, femorali o poplitee e distale se coinvolge le vene tibiali, peroneali o le vene muscolari del polpaccio<sup>2</sup>. Clinicamente la prima è più grave e comunemente si associa a patologie croniche quali il cancro attivo, l'insufficienza cardiaca congestizia, l'insufficienza respiratoria e l'età avanzata ( $\geq 75$  anni); la seconda è più spesso correlata ad altri fattori di rischio, tra cui gli interventi chirurgici recenti e l'immobilizzazione<sup>2</sup>.

Meno frequentemente la trombosi venosa profonda interessa le cosiddette sedi atipiche<sup>3</sup> (UST, unusual site thrombosis): in questa categoria rientrano le trombosi dei seni venosi cerebrali e della vena giugulare, la trombosi venosa retinica, la trombosi delle vene degli arti superiori quali le ascellari e la succlavia (malattia di Paget-Schroetter), la trombosi venosa splancnica che comprende la trombosi portale, la trombosi mesenterica superiore e/o inferiore e la trombosi splenica, la trombosi delle vene sovraepatiche (sindrome di Budd-Chiari), la trombosi della vena renale e la trombosi della vena ovarica.

La trombosi venosa in sedi atipiche differisce dagli eventi tromboembolici venosi in altra sede a causa della giovane età di presentazione (di solito  $< 40$  anni) e della netta prevalenza del genere femminile, che costituisce approssimativamente il 75% dei casi<sup>4</sup>.

L'importanza della trombosi venosa profonda, specialmente quella prossimale, risiede nella sua capacità di andare incontro ad embolizzazione, ovvero distacco di frammenti del trombo, che possono incunarsi nelle diramazioni delle arterie polmonari determinando così embolia polmonare. Infatti, la principale eziologia dell'embolia polmonare è data proprio dalla trombosi venosa profonda prossimale, che può embolizzare in circa il 50% dei casi<sup>5</sup>.

L'embolia polmonare, dunque, può rappresentare una complicanza di una trombosi venosa profonda; tuttavia può anche essere isolata, formandosi quindi in situ, oppure può avere una natura diversa da quella trombotica, come da esempio adiposa, gassosa o amniotica.

La trombosi venosa superficiale consiste nella formazione di un trombo all'interno del circolo venoso superficiale degli arti superiori e/o inferiori, ma più spesso si verifica a livello della vena safena degli arti inferiori. In virtù del suo comportamento spesso più benigno ed autolimitante rispetto alla trombosi venosa profonda, tale condizione non sarà inclusa nella trattazione della malattia tromboembolica venosa.

## 1.b - EPIDEMIOLOGIA

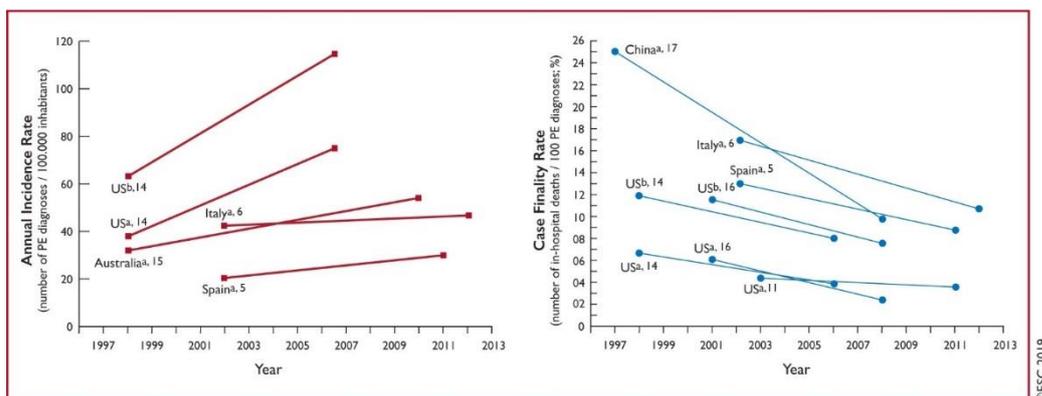
La malattia tromboembolica venosa rappresenta complessivamente la terza causa di mortalità cardiovascolare<sup>6</sup>, dopo l'infarto miocardico acuto e l'ictus ischemico cerebrale. In particolare, l'embolia polmonare, soprattutto se di dimensioni considerevoli, viene annoverata tra le principali fonti di morbilità e mortalità poiché può determinare compromissione emodinamica ed essere quindi un episodio grave e potenzialmente fatale.

Negli studi epidemiologici<sup>7</sup>, i tassi di incidenza annuali per l'embolia polmonare variano da 39 a 115 per 100 000 abitanti; per la trombosi venosa profonda i tassi di incidenza variano da 53 a 162 per 100 000 abitanti.

L'incidenza di TEV aumenta con l'aumentare dell'età: si stima un raddoppio del rischio per ogni incremento di dieci anni di età, tanto che per età  $\geq 80$  anni il rischio è di circa otto volte superiore rispetto alla quinta decade di vita. In uno studio condotto negli Stati Uniti<sup>1</sup>, 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.

Nella popolazione pediatrica varie circostanze, quali la ridotta capacità di produrre trombina, l'aumentata capacità dell'alfa-2-macroglobulina di inibire la trombina nonché il potenziale antitrombotico dell'endotelio, spiegano un'incidenza annuale notevolmente ridotta: su 10 000 bambini si riportano da 0,07 a 0,14 casi. Nella popolazione pediatrica, 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 ed utilizzo di contraccettivi orali.

Dal 1998 al 2006 il tasso di incidenza dell'embolia polmonare negli Stati Uniti è quasi raddoppiato, ciononostante la mortalità non ha subito cambiamenti: tale tendenza riflette in parte l'invecchiamento della popolazione mondiale, ma è anche il risultato del perfezionamento delle tecniche diagnostiche, prima fra tutte l'angioTC, e della sempre maggiore confidenza nei confronti di queste patologie<sup>7</sup>.



*Figura 1. Incidenza annuale e case fatality rate per embolia polmonare nel mondo.<sup>1</sup>*

La prevalenza della malattia tromboembolica venosa cambia nelle diverse etnie<sup>2,8</sup>, sebbene non siano ancora conosciuti i motivi genetici e clinici alla base. La popolazione afro-americana presenta un rischio significativamente più elevato di andare incontro a TEV, seguono le popolazioni caucasica ed infine ispanica. L'etnia asiatica e gli abitanti delle isole del Pacifico presentano invece una prevalenza inferiore del 70% di evento TEV, sia per quanto riguarda l'evento idiopatico sia per quanto riguarda l'evento secondario o provocato<sup>9,10</sup>.

Relativamente al genere femminile è individuabile un picco di incidenza nella fascia 20-40 anni in virtù dell'esposizione a fattori di rischio ormonali e riproduttivi, che correlano anche con una diversa localizzazione della trombosi<sup>11</sup>: nel contesto della gravidanza e del periodo post-partum vengono interessate più frequentemente le vene pelviche, ovariche e quelle degli arti inferiori; nel contesto dell'utilizzo di estroprogestinici i seni venosi cerebrali ed infine in quello della riproduzione medicalmente assistita i vasi venosi degli arti superiori e del collo.

Invece, il genere maschile non presenta significative differenze di localizzazione e l'incidenza segue il trend età-dipendente già descritto<sup>12</sup>.

Il periodo dell'anno può influenzare l'insorgenza del TEV, con un'incidenza maggiore in inverno rispetto all'estate, così come accade per molti disturbi cardiovascolari.

Le problematiche che si riscontrano come correlate al TEV sono molteplici: il rischio di recidiva, le complicanze croniche e la mortalità; in riferimento a quest'ultima i tassi raggiungono il 40% a 10 anni dall'evento. La morte si verifica nel 6% dei casi di TVP e nel 12% dei casi di EP entro 30 giorni dalla diagnosi<sup>13</sup>. La mortalità precoce dopo TEV è fortemente associata a fattori prognostici

negativi<sup>14,15</sup>, come: età  $\geq 70$  anni, sesso maschile, BMI estremo, ospedalizzazione, presenza di neoplasia, scompenso cardiaco, anamnesi positiva per BPCO o altre patologie polmonari croniche, patologie neurologiche che determinino paresi degli arti inferiori ed insorgenza, come conseguenza dell'episodio di EP, di ipotensione arteriosa sistolica, sincope, tachipnea e ipocinesia del ventricolo destro all'ecocardiografia. In un ampio studio di popolazione ad opera di Sanchez et al.<sup>16</sup> è stato dimostrato che lo stato emodinamico (shock cardiogeno e stato mentale alterato come possibile conseguenza di una bassa gittata cardiaca) e la malattia sottostante (cancro) sono stati i principali fattori prognostici clinici indipendenti per gli eventi avversi maggiori a 30 giorni dall'evento TEV. L'aggiunta della disfunzione ventricolare destra, valutata mediante ecocardiografia, e livelli di BNP al modello clinico ha migliorato sostanzialmente la stratificazione del rischio di eventi avversi a 30 giorni nella popolazione generale, ma anche nei pazienti con EP clinicamente stabile. La disfunzione ventricolare destra ha fornito ulteriori informazioni prognostiche indipendenti dai risultati clinici.

In sei paesi europei con una popolazione totale di 454,4 milioni di abitanti<sup>17,18,19</sup>, nel 2004 sono stati correlati al TEV più di 370 000 decessi, di cui il 34% per morte improvvisa o entro poche ore dall'evento acuto, prima che la terapia potesse essere iniziata o avere effetto. Tra gli altri pazienti, la morte è stata causata da EP acuta diagnosticata dopo la morte nel 59% dei pazienti e solo il 7% dei pazienti è stato correttamente diagnosticato con EP prima della morte<sup>20</sup>.

#### Summary of the Epidemiology of First-Time VTE

Variable	Finding
Incidence in Total Population (Assuming >95% Caucasian)	~70–113 cases/100,000/year <sup>1,2,11–14</sup>
Age	Exponential increase in VTE with age, particularly after age 40 years <sup>1,2,4,7</sup>
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 <sup>1,2</sup>
Race/Ethnicity	2.5–4-fold lower risk of VTE in Asian-Pacific Islanders and Hispanics <sup>9</sup>
Relative Incidence of PE vs DVT	Absent autopsy diagnosis: ~33% PE; 66% DVT <sup>1,10</sup> With autopsy: ~55% PE, 45% DVT <sup>2,6</sup>
Seasonal Variation	Possibly more common in winter and less common in summer <sup>24–26</sup>
Risk Factors	~25% to 50% "idiopathic" depending on exact definition ~15%–25% associated with cancer; ~20% following surgery (3 mo.) <sup>2,5,27</sup>
Recurrent VTE	6-month incidence: ~7%; higher rate in patients with cancer <sup>5,28–30</sup> Recurrent PE more likely after PE than after DVT <sup>4,10,31</sup>
Death After Treated VTE	30 day incidence ~6% after incident DVT, <sup>2,5,16</sup> 30 day incidence ~12% after PE <sup>1,32,33</sup> Death strongly associated with cancer, age, and cardiovascular disease

**Tabella I. Epidemiologia del primo evento TEV<sup>6</sup>.**

Nonostante si associ ad importante mortalità in fase acuta, il TEV è gravato anche da elevata mortalità a lungo termine<sup>21</sup> alla luce dell'elevato rischio di recidiva e di complicanze.

Il rischio di recidiva è determinato dalla combinazione di diversi fattori ed è più elevato nei primi mesi dopo l'episodio acuto, per poi diminuire progressivamente nel tempo, senza però mai azzerarsi. Diversi studi<sup>21,22</sup> sono concordi nell'affermare che il rischio di recidiva sia maggiore in seguito ad un primo evento di natura idiopatica oppure in caso di presenza di una neoplasia attiva.

Tra le complicanze a lungo termine<sup>22</sup>, oltre alle recidive, vi sono anche la sindrome post-trombotica e l'ipertensione polmonare post-tromboembolica.

La sindrome post-trombotica (PTS, post-thrombotic syndrome) è un'insufficienza venosa cronica caratterizzata da incontinenza valvolare e conseguente ristagno venoso agli arti inferiori, che si manifesta con sintomi quali gonfiore, pesantezza e dolore alle gambe ed interessa fino al 50% dei pazienti con evento TEV.

Invece, l'ipertensione polmonare post-tromboembolica<sup>23</sup> (CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension) occorre in 4-10 pazienti su 100, che sono sopravvissuti all'episodio di embolia polmonare. 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. È definita come l'associazione tra l'ipertensione polmonare precapillare, con una pressione media in arteria polmonare  $\geq 25$  mmHg, e la presenza di 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. È importante sottolineare che i livelli plasmatici di TAFI (nota anche come carbossipeptidasi B2<sup>23</sup>) sono significativamente elevati nei pazienti con CTEPH; dato che la caratterizzerebbe come un potenziale nuovo e promettente bersaglio terapeutico. Tuttavia, la patogenesi della CTEPH deve ancora essere completamente chiarita.

Una misura interessante di quanto forte sia l'impatto del tromboembolismo venoso è fornita dai DALY<sup>24</sup>, 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,

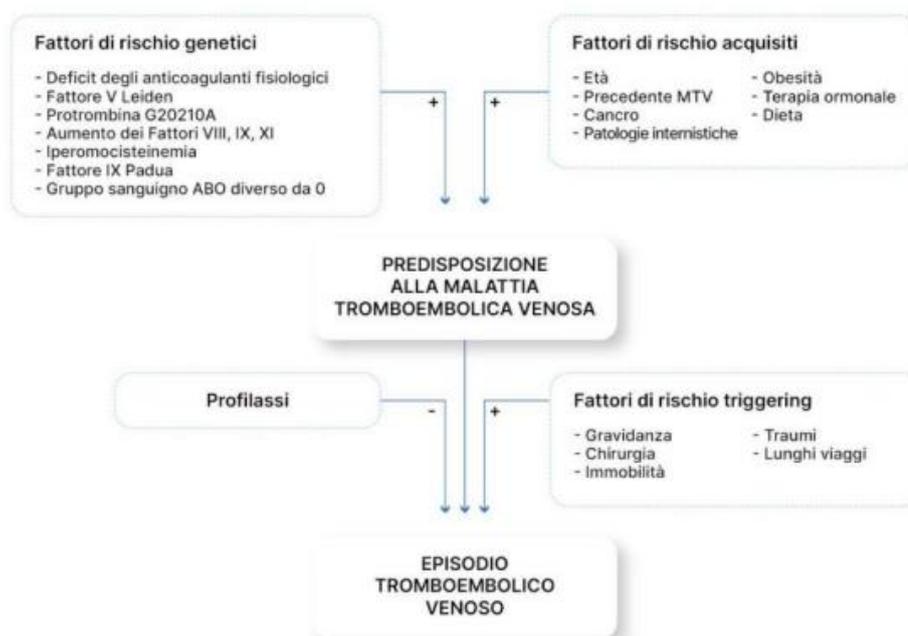
mentale e sociale. Uno studio ospedaliero ha calcolato che l'onere globale dei DALY da TEV è di 7,6 per 100.000, ma, poiché il TEV riscontrato nelle strutture ospedaliere descrive solo il 60% del carico di malattia, si evince che tale stima sia in realtà una sottostima.

Inoltre, in uno studio pubblicato nell'*American Heart Association Journal* ad opera di Lutsey et al.<sup>25</sup> si evince come i sopravvissuti ad un evento TEV siano gravati dal triplo delle probabilità di fragilità e di una funzione fisica più scarsa rispetto ai controlli. La loro funzione risulta un po' peggiore di quella dei sopravvissuti alla malattia coronarica, ma migliore di quella dei sopravvissuti all'ictus. In aggiunta, se questi pazienti sviluppano CTEPH, sia la salute fisica che quella mentale ne risultano ulteriormente compromesse.

Alla luce di questi dati, i pazienti con TEV possono rappresentare un gruppo ad alto rischio di declino funzionale tale da giustificare lo screening ed eventuali interventi al fine di preservarne la funzione fisica.

## 1.c - PATOGENESI ED EZIOLOGIA

La malattia tromboembolica venosa è una patologia cronica ad eziologia multifattoriale, ciò significa che alla sua genesi concorrono diversi fattori di rischio<sup>26</sup> di natura ereditaria o acquisita e fattori scatenanti detti trigger. Tali fattori di rischio impattano su almeno una delle componenti della triade di Virchow<sup>27</sup>: stasi venosa, ipercoagulabilità e disfunzione endoteliale.



*Figura 2. Interazione tra i fattori di rischio coinvolti nella patogenesi della TEV<sup>26</sup>.*

**Stasi venosa:** la relazione tra stasi e trombosi venosa è ormai accertata. Numerosi studi<sup>29</sup> hanno dimostrato che il rischio di TVP aumenta parallelamente al tempo in cui un paziente è costretto a letto. In secondo luogo, la TVP è molto più comune nell'arto paretico di pazienti emiplegici rispetto all'arto non affetto, ma ugualmente comune nei due arti dei pazienti paraplegici. Infine, il rischio di TVP nei pazienti ospedalizzati diminuisce man mano che iniziano a camminare o utilizzano mezzi di compressione pneumatica delle gambe.

La stasi ha molti effetti che possono far pendere l'ago della bilancia verso la trombosi. Ad esempio, la mancanza di flusso od un flusso a bassa portata consente l'accumulo nei vasi di sostanze protrombotiche (in primis la trombina) che normalmente defluiscono a valle dove sono disattivati. In particolare, l'accumulo

di sostanze procoagulanti si verifica in corrispondenza del fisiologico rallentamento rappresentato dalle valvole venose.

La stasi porta anche a una rapida desaturazione di emoglobina negli eritrociti residenti, stimolando le risposte molecolari all'ipossia in leucociti, piastrine e cellule endoteliali. L'ipossia di per sé non fa parte della triade di Virchow, ma gioca comunque un ruolo 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.

**Ipercoagulabilità del sangue:** essa è causata principalmente da uno squilibrio nell'espressione delle proteine pro-coagulanti e anti-coagulanti come conseguenza di stimoli genetici (es. polimorfismi e/o mutazioni genetiche) e/o ambientali (es. stile di vita, traumi, infezioni ed interventi chirurgici)<sup>30,31</sup>.

**Disfunzione endoteliale:** tale condizione è stata ampiamente studiata nell'ambito della trombosi arteriosa, mentre manca ancora un inquadramento completo nel versante venoso. Si è ipotizzato<sup>28</sup> che un endotelio venoso disfunzionale possa esprimere un aumento della quantità di fattore di von Willebrand (vWF), fattore tissutale (FT), inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI)-1 e fattore V, tutti fattori che possono favorire la coagulazione del sangue e partecipare alla trombogenesi. A dimostrazione di ciò, uno studio immunostochimico delle vene ileo-femorali su pazienti deceduti per TEV ha rivelato la presenza di vWF nei trombi murali. Un endotelio venoso disfunzionale favorisce anche le interazioni con microparticelle portatrici di fattori tissutali circolanti, innescando ulteriormente l'attivazione localizzata della coagulazione del sangue.

In recenti studi è emersa la stretta interconnessione tra l'infiammazione e la trombogenesi. Da un lato l'infiammazione<sup>32</sup> contribuisce alla formazione di trombi in un processo definito immunotrombosi, dall'altro le piastrine e la cascata della coagulazione possono influenzare le risposte infiammatorie attraverso le interazioni con le cellule immunitarie, l'endotelio o il sistema del complemento a dare un fenomeno chiamato tromboinfiammazione<sup>33</sup>. Un livello più elevato di proteina C-

reattiva (PCR), un biomarcatore ben consolidato dell'infiammazione, è stato associato in modo indipendente al TEV in due studi prospettici<sup>34</sup>.

Nella maggior parte dei casi, la trombosi precede e presumibilmente causa l'infiammazione. In altri casi, come in presenza di cateteri intravascolari, la vena si infiamma prima dell'insorgenza di trombosi, favorendo così l'evento trombotico.

In ogni caso, vista l'importanza non trascurabile dell'infiammazione all'interno della trombogenesi, è stata elaborata una triade di Virchow modificata che la comprende al suo interno.



*Figura 3. Triade di Virchow modificata<sup>27</sup>.*

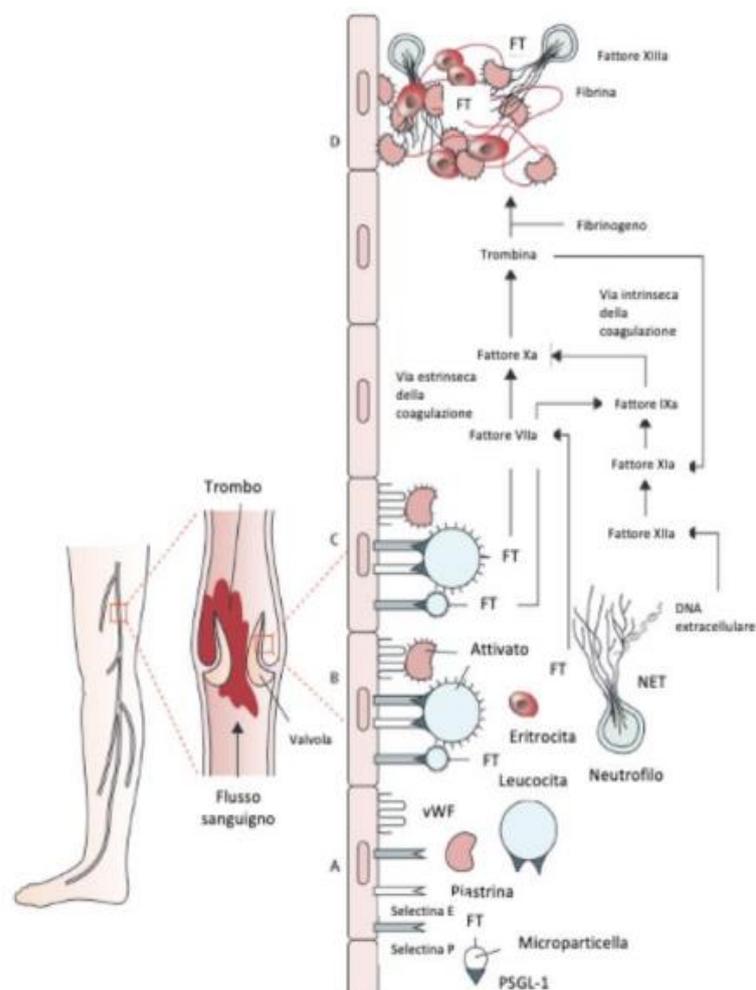
Nello specifico, lo stato proinfiammatorio supporta il reclutamento locale di leucociti attivati, che sono la fonte primaria di microparticelle procoagulanti del fattore tissutale, responsabile dell'avvio della via estrinseca della coagulazione del sangue. I leucociti attivati più rappresentati sono i neutrofili<sup>35</sup>, i quali producono trappole extracellulari (NET, neutrophil extracellular traps), che si compongono di DNA, istoni e proteine antimicrobiche e fungono da impalcatura per la formazione del trombo stesso. Quando i granulociti danneggiati iniziano a rilasciare trappole extracellulari di neutrofili, DNA e RNA, il fattore XII può attivarsi innescando così la via intrinseca della coagulazione e facilitando ulteriormente la formazione di un trombo. Entrambe le vie della coagulazione convergono nell'attivazione della trombina, anche nota come fattore II, che consente la deposizione di fibrina e la formazione del trombo vero e proprio.

Le piastrine sono state storicamente trascurate nello studio della patogenesi del TEV, in quanto sono scarsamente rappresentate all'interno dei trombi venosi rispetto a quelli arteriosi. Tuttavia, negli ultimi decenni il loro contributo è stato

rivalutato poiché si è visto che aiutano a indurre la formazione di NET e ad aumentare l'attività procoagulante delle cellule dell'immunità innata<sup>32</sup>.

In un recente numero di *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Lehmann et al.<sup>36</sup> hanno dimostrato in un modello di trombosi venosa in vitro che le piastrine guidano la propagazione del trombo in modo dipendente dall'ematocrito e dalla glicoproteina VI.

I globuli rossi potrebbero essere invece coinvolti nella produzione di trombina, nell'attivazione piastrinica e nella stabilizzazione e crescita del trombo; infatti, sia le trasfusioni di piastrine che di globuli rossi sembrano aumentare il rischio di eventi TEV. Il ruolo di piastrine e globuli rossi nella trombogenesi venosa è confermato dall'aumentata incidenza di eventi TEV in pazienti affetti da disordini mieloproliferativi quali la policitemia vera e la trombocitemia essenziale.



**Figura 4.** Meccanismo proposto per lo sviluppo della trombosi venosa<sup>3</sup>.

Secondo l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)<sup>30,37</sup>, l'identificazione o meno dell'associazione tra l'episodio tromboembolico venoso e uno o più fattori di rischio consente di distinguere eventi idiopatici (unprovoked) e secondari (provoked), che necessitano diversa strategia terapeutica ed in particolare diversa durata della terapia anticoagulante in ragione di un differente rischio di recidiva.

Per idiopatico non si vuole intendere un evento TEV senza cause alla base del processo trombotico, quanto piuttosto il mancato riconoscimento di un fattore di rischio ambientale che abbia scatenato l'evento e che contribuisca al rischio di recidiva. Complessivamente, gli eventi annoverati come idiopatici costituiscono il 25-50% della casistica totale.

Invece, per quanto riguarda gli eventi secondari, i fattori di rischio di TEV sono classificabili in maggiori e minori, a loro volta persistenti o transitori.

- Fattori di rischio maggiori
  - Persistenti, quali neoplasia attiva, trombofilie maggiori e sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi;
  - Transitori, quali immobilizzazione o allettamento prolungato per almeno 3 giorni per una patologia acuta, ospedalizzazione per una patologia medica acuta, intervento di chirurgia maggiore nei precedenti 3 mesi, storia di trauma maggiore o frattura nel mese precedente, taglio cesareo e trombocitopenia indotta da eparina.
- Fattori di rischio minori
  - Persistenti, quali malattie infiammatorie croniche, patologie autoimmuni e infezioni croniche, insufficienza renale cronica, paresi degli arti inferiori, età, obesità, posizionamento di un pacemaker, trombofilie minori, gruppo sanguigno AB0 diverso da 0 e storia familiare di eventi tromboembolici venosi;
  - Transitori, quali immobilizzazione o allettamento per meno di 3 giorni per una patologia acuta, intervento chirurgico minore nei precedenti 3 mesi, gravidanza e/o post-partum, utilizzo di contraccettivi estroprogestinici e/o di terapia ormonale sostitutiva, trauma minore nei 3 mesi precedenti l'evento, viaggio aereo di durata di almeno 6 ore, posizionamento di catetere venoso.

La conoscenza dei fattori di rischio della malattia tromboembolica venosa è fondamentale non ai fini della mera classificazione dell'evento TEV, bensì per ottimizzare la gestione terapeutica del paziente, facendo riferimento alla classe di rischio di recidiva a cui appartiene. Molti episodi possono essere infatti, agevolmente classificati come idiopatici o secondari, ma la questione risulta più complessa e controversa quando l'episodio tromboembolico risulta secondario ad un fattore di rischio minore transitorio o quando si manifesta a diverso tempo da un fattore di rischio maggiore; in questi casi può risultare molto difficile stabilire se il fattore di rischio sia così prognosticamente importante da poter giustificare la classificazione dell'episodio come secondario ed influenzare pertanto la durata della terapia antitrombotica.

### 1.c.i - FATTORI DI RISCHIO GENETICI

Il termine trombofilia ereditaria<sup>38</sup> esprime la propensione geneticamente determinata a sviluppare eventi tromboembolici venosi, che di solito si verificano in maniera spontanea ed in età precoce. In tab. II è riassunto il rischio trombotico determinato dalle principali trombofilie ereditarie ed acquisite.

<b>Trombofilia</b>	<b>Rischio relativo per un primo evento TEV (rispetto alla popolazione sana)</b>
<b>Trombofilia ereditaria</b>	
Fattore V di Leiden	
Eterozigosi	3-7x
Omozigosi	80x
Mutazione G20210A protrombina	
Eterozigosi	2-3x
Omozigosi	5x
Doppia eterozigosi (FVL e G20210A)	6x
Deficit antitrombina III	5x
Deficit proteina C	4-6.5x
Deficit proteina S	1-3x
Resistenza all'antitrombina	2-3x
Fattore IX Padua	10x
Gruppo sanguigno non 0	2x
Incremento del FVIII ( $\geq 150$ UI/dL)	3-5x
Incremento del FIX ( $\geq 129$ UI/dL)	2.3x
Incremento del FX ( $\geq 121$ UI/dL)	2x
<b>Trombofilia acquisita</b>	
Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi	3-10x
Iperomocisteinemia	1.5-3x

**Tabella II.** Aumento del rischio trombotico nelle trombofilie ereditarie ed acquisite<sup>38</sup>.

Le cause più frequenti sono la mutazione del fattore V di Leiden (o resistenza alla proteina C attivata, FV Leiden) e la mutazione G20210A del gene della protrombina (FII), responsabili di circa il 50-70% delle diagnosi di trombofilia genetica. I difetti genetici meno frequenti, ma correlati ad una più severa manifestazione clinica sono il deficit di antitrombina III (ATIII), il deficit delle proteine C (PC) e S (PS), la

doppia eterozigosi per il fattore V Leiden e la mutazione del fattore II e le mutazioni in omozigosi del fattore V Leiden e della protrombina, responsabili delle rimanenti diagnosi di trombofilia. Negli ultimi anni sono stati, inoltre, identificati nuovi difetti genetici correlati a forme di trombofilia fenotipicamente severe, quali la pseudo-omozigosi per la resistenza alla proteina C attivata, la variante iperfunzionante del fattore IX Padua e la resistenza all'antitrombina. Il più comune fattore di rischio di eventi TEV è rappresentato dal gruppo sanguigno AB0 diverso da 0. Infine, 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)<sup>39,40</sup>. Nonostante le diverse mutazioni individuate negli anni, rimane ancora presente un ampio numero di famiglie affette da trombofilia sintomatica in cui non è stato ancora possibile riconoscere alcuna condizione genetica alla base. In questi casi si parla di trombofilia familiare<sup>41</sup>.

Le linee guida dell'American Society of Haematology (ASH)<sup>42</sup> pubblicate nel 2023 suggeriscono di ricercare la trombofilia ereditaria soltanto nelle seguenti circostanze: (a) pazienti con TEV associato a fattori di rischio transitori ormonali o maggiori non chirurgici; (b) pazienti con trombosi venosa cerebrale o splancnica, in contesti in cui l'anticoagulazione verrebbe altrimenti interrotta; (c) individui con una storia familiare di deficit di antitrombina, proteina C o proteina S quando si considera la tromboprofilassi per fattori di rischio minori e per indicazioni per evitare COC/terapia ormonale sostitutiva; (d) donne in gravidanza con una storia familiare di trombofilia ad alto rischio; (e) pazienti con cancro a basso o intermedio rischio di trombosi e con una storia familiare di TEV. Per tutti gli altri casi, il gruppo di esperti ha fornito raccomandazioni contro a ricerca sistematica della trombofilia ereditaria in quanto il risultato non contribuisce a modificare la gestione del paziente e può essere fonte di preoccupazione per il paziente stesso.

Infine, le linee guida suggeriscono la profilassi nei portatori di trombofilia ereditaria solo in condizioni ad alto rischio, come per esempio la gravidanza, la chirurgia e il cancro, o per la prevenzione della sindrome post-trombotica.

Lo studio EPCOT (The European Prospective Cohort on Thrombophilia)<sup>43</sup> 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. Comprende 1212 controlli e 1626 casi, ovvero individui con difetti trombofilici asintomatici, familiari di soggetti trombofilici sintomatici. Tra i trombofilici il rischio annuale di primo evento TEV era dello 0,8% annuo e il tasso di incidenza risultava più basso nei portatori della mutazione del FV Leiden (0,1% annuo) e più alto nei portatori di deficit dell'ATIII (1,7%), nei portatori di difetti combinati (1,6% annuo) e negli uomini (1,4% annuo). Sebbene il rischio di un primo evento TEV fosse aumentato nei trombofilici, tale rischio si attestava comunque su valori bassi e non controbilanciava il rischio di complicanze emorragiche associate ad una prolungata terapia anticoagulante (1-3% dei casi).

Segue la trattazione delle principali alterazioni trombofiliche geneticamente determinate.

**Resistenza alla proteina C attivata o fattore V Leiden<sup>44</sup>:** la proteina C attivata (APC, activated C protein) funge da anticoagulante naturale, in quanto inattiva i fattori della coagulazione, inibendo così la trombogenesi. Nello specifico, la APC inizialmente taglia il fattore V attivato in tre precise posizioni che sono rappresentate dall'arginina 306, 506 e 679; successivamente, il fattore V così clivato contribuisce come cofattore, assieme alla proteina S e alla APC, all'inattivazione del fattore VIII attivato. Con il termine fattore V Leiden si intende la sostituzione mononucleotidica di una guanina con una adenina in posizione 1691 nel gene codificante per il fattore V. Tale modifica esita nella sostituzione amminoacidica dell'arginina 506 in una glutammina e, conseguentemente, nell'impossibilità di essere aggredito da parte della APC<sup>45</sup>.

Il fattore V Leiden è la più comune forma di trombofilia ereditaria, responsabile del 40-50% dei casi<sup>46,47</sup>. La prevalenza del difetto in eterozigosi presenta ampia variabilità geografica dal 10-15% di Svezia e Grecia al 2-3% di Spagna ed Italia, a dare una media complessiva mondiale del 3-8%. Invece, la prevalenza del difetto in omozigosi è notevolmente ridotta, pari ad un caso ogni 5000 persone. L'origine della mutazione alla base del fattore V Leiden risale filogeneticamente a 25 000 anni fa, dopo la separazione tra la popolazione bianca e quelle asiatiche e africane. La maggiore incidenza nella popolazione bianca potrebbe rappresentare un

vantaggio evolutivo, associato a ridotta mortalità per emorragia nel periodo post-partum; tuttavia, tale ipotesi non risulta ancora confermata.

Oltre alla mutazione di Leiden sono state individuate altre mutazioni del fattore V come la mutazione di Cambridge (VThr306) e l'aplotipo FV HR2, che sono associate a lieve rischio di sviluppare TEV in quanto conferiscono una moderata resistenza alla APC<sup>48</sup>.

**Mutazione della Protrombina G20210A<sup>49</sup>:** rappresenta la seconda più frequente forma di trombofilia ereditaria, con una prevalenza pari al 2% nella popolazione generale, che aumenta al 6% nei pazienti con pregressi episodi di TEV. Questa mutazione consiste nella sostituzione della guanina in posizione 20210 con un'adenina con conseguente aumento dei livelli di FII nel plasma che, attivato in trombina dal FXa, riveste un ruolo chiave nel processo coagulativo: infatti, attiva piastrine, FV, FVIII, FXI, cliva il fibrinogeno in fibrina e modula la fibrinolisi tramite il legame con la trombomodulina. La mutazione<sup>50</sup> può avvenire in omozigosi o eterozigosi, ma quest'ultima risulta caratterizzata da un rischio trombotico minore. Infine, recentemente sono state descritte altre mutazioni coinvolgenti il gene della protrombina, come la mutazione Arg596Leu (detta mutazione di Yukuhashi) associata ad un maggiore rischio trombotico.

**Deficit degli inibitori naturali della coagulazione (Antitrombina III, Proteina C, Proteina S):** la prevalenza nei pazienti con storia di TEV raggiunge circa il 2% per quanto riguarda il deficit di ATIII, il 2-5% per il deficit di PC mentre per il deficit di PS rimane sconosciuta in considerazione della rarità e della difficile diagnosi.

L'antitrombina III<sup>51</sup> è una glicoproteina vitamina K-dipendente che riveste un importante ruolo come inibitore delle serin-proteasi (serpina) e che quindi inattiva diversi fattori della cascata coagulativa (come trombina e FXa). La molecola presenta due distinti domini: il sito reattivo e il sito di legame con l'eparina; in presenza di quest'ultima l'ATIII subisce un cambiamento conformazionale che aumenta di 1000 volte la sua attività inibitoria. Esistono due tipi di deficit: il tipo I, quantitativo, e il tipo II, qualitativo, a sua volta suddiviso in tre sottoclassi (IIa in cui la mutazione coinvolge il sito reattivo, IIb in cui è coinvolto il sito di legame dell'eparina, con rischio trombotico minore, IIc in cui sono coinvolte più regioni).

La maggior parte dei pazienti sono eterozigoti perché l'omozigosi è associata a elevata diatesi trombotica fin dalla nascita con pericolo di vita (purpura fulminans). Il deficit di ATIII<sup>52,53</sup> si correla con aumentato rischio trombotico soprattutto nella fascia d'età compresa tra i 20 e i 50 anni (quando circa la metà dei portatori ha sviluppato almeno un episodio TEV). Infine, esistono condizioni acquisite che possono determinare deficit di ATIII come patologie epatiche, sindrome nefrosica, trauma severo, chemioterapia e coagulazione intravascolare disseminata (CID).

La PC<sup>54</sup> è una glicoproteina prodotta dal fegato che, attivata dal complesso trombina-trombomodulina, determina un'inattivazione proteolitica di FVa e FVIIIa. Il suo effetto inibitorio è accelerato dal cofattore proteina S. Anche in questo caso, esistono due tipi di deficit della PC: il tipo I, quantitativo, e il tipo II, qualitativo. Quest'ultimo è caratterizzato da una variante funzionalmente inattiva di PC e si suddivide in due sottoclassi in base al difetto molecolare. La maggior parte degli individui sono eterozigoti con eredità autosomica dominante mentre il deficit severo, associato a omozigosi o eterozigosi combinata, si caratterizza per importante diatesi trombotica con purpura fulminans e CID nel neonato.

Infine, esistono tre tipi di deficit della PS<sup>55</sup>: il tipo I, quantitativo, il tipo IIa o III, sempre quantitativo, e il tipo IIb o II, qualitativo. Il deficit viene trasmesso con modalità autosomica dominante ed è responsabile di un aumento del rischio trombotico di circa 8.5 volte rispetto ai soggetti sani.

**Iperomocisteinemia**<sup>56</sup>: è conseguenza dell'alterazione della via metabolica che trasforma la metionina in cisteina. Le forme ereditarie sono due: la mutazione della metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR), variante C677T, presente nel 10% della popolazione, e la mutazione della cistationina  $\beta$ -sintasi, più rara. Esistono anche forma acquisite causate da fumo di sigaretta, deficit di folati, vitamina B12 o B6, età avanzata, IRC, ipotiroidismo, psoriasi, malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite reumatoide e trapianto d'organo. L'iperomocisteinemia è un fattore di rischio sia per la trombosi venosa che per quella arteriosa a causa dei suoi multipli effetti: tossico sulle cellule endoteliali, proliferativo sulle cellule muscolari lisce vascolari, di ispessimento dell'intima vasale, di alterazione della sintesi di ossido nitrico e prostaciclina, di incremento dell'adesione piastrinica, di attivazione del FV, di interferenza con l'attivazione di PC e con l'espressione della trombomodulina, di induzione del fattore tissutale e di inibizione dell'attivatore

tissutale del plasminogeno. Inoltre, dalla trans-sulfurazione dell'omocisteina dipende anche la formazione del glutathione, un notevole antiossidante endogeno. In vari report si registrano diverse manifestazioni cliniche correlate all'iperomocisteinemia: 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.

**Fattore IX Padua<sup>57</sup>**: si tratta di una mutazione di tipo gain of function (R338L), a trasmissione X-linked, a livello del gene che codifica il fattore IX. Una mutazione gain of function è un tipo di mutazione genetica che conferisce al gene o al prodotto genico una nuova funzione o aumenta l'attività funzionale normale del gene. Pertanto, in questo caso i livelli plasmatici sono normali ma l'attività del fattore risulta circa 8 volte maggiore rispetto al FIX wild-type.

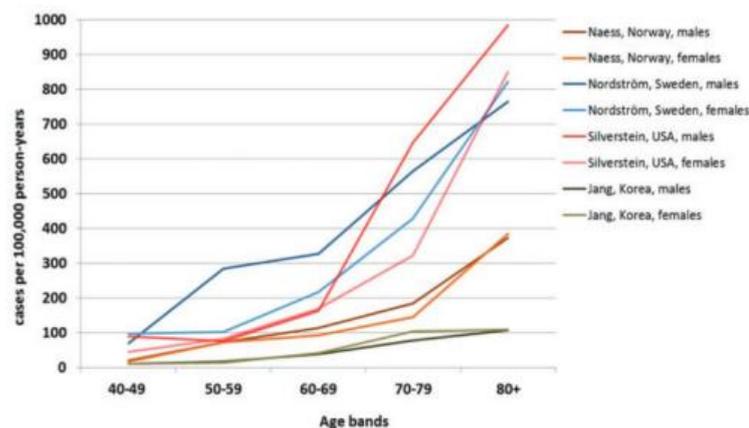
**Disfibrinogemia, aumentati livelli di FVIII, FIX, FXI, TAFI** (inibitore della fibrinolisi attivabile dalla trombina): si tratta di alterazioni rare di tipo gain of function.

**Gruppo sanguigno AB0 diverso da 0<sup>58</sup>**: è associato ad un rischio trombotico circa 2 volte maggiore rispetto agli individui con gruppo sanguigno 0. In particolare, i livelli di VWF e fattore VIII sono maggiori negli individui con gruppi sanguigni diversi dallo 0, mentre negli individui con gruppo 0 il VWF è più vulnerabile alla proteolisi da parte della disintegrina e della metalloproteinasi ADAMTS 13.

### 1.c.ii - FATTORI DI RISCHIO ACQUISITI

I fattori di rischio acquisiti per tromboembolismo venoso sono quei fattori di rischio che non sono geneticamente determinati, ma contribuiscono significativamente all'aumento dell'incidenza di episodi TEV. Molti di questi fattori di rischio sono in comune con le malattie cardiovascolari, suggerendo che le malattie arteriose e venose rappresentino uno spettro continuo della stessa patologia, piuttosto che due disordini indipendenti. A dimostrazione di ciò, la American Heart Association ha confermato l'impatto dell'indice Life's Simple 7<sup>59</sup>, finora associato al solo rischio cardiovascolare e neoplastico, anche sul rischio di eventi TEV. Life's Simple 7 comprende sette fattori o comportamenti di rischio cardiovascolare: fumo, indice di massa corporea, attività fisica, dieta, colesterolo totale, pressione sanguigna e glucosio sierico a digiuno. Segue una trattazione dei principali fattori di rischio acquisiti per la malattia tromboembolica venosa.

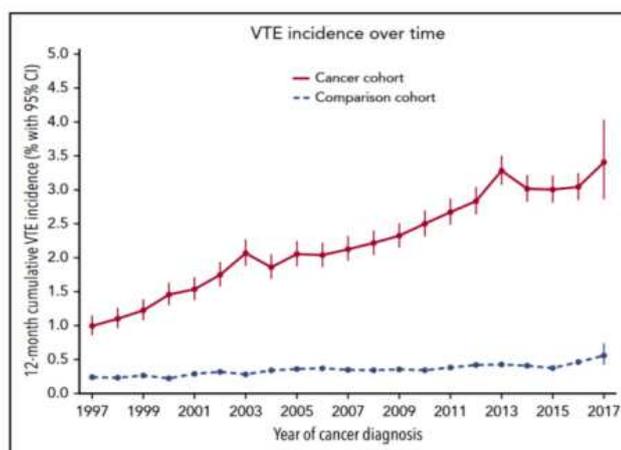
**Età<sup>1</sup>:** l'incidenza annuale di tromboembolismo venoso è di 1-2 casi per 1000 persone e il rischio aumenta esponenzialmente con l'età, da un tasso annuo inferiore a 5 per 100.000 bambini a più di 400 per 100.000 adulti di età superiore agli 80 anni. Tale incremento è ascrivibile ad una serie di modificazioni fisiologiche che predispongono al rischio trombotico: la diminuzione dell'attività fisica regolare, l'incremento dell'immobilizzazione, l'aumento del BMI, l'incremento della frequenza di patologie infettive acute con conseguenti ricoveri, l'aumento delle comorbidità, l'irrigidimento delle valvole venose e l'insufficienza venosa cronica (vene varicose), l'incremento dell'attivazione sistemica della cascata coagulativa.



*Figura 5. Incidenza di eventi TEV in rapporto all'età<sup>20</sup>.*

**Neoplasia:** circa il 20% di tutti i casi di TEV si verifica in pazienti oncologici e nel 10% dei casi il TEV può rappresentare la prima manifestazione indiretta di una neoplasia occulta<sup>60</sup>. È stata coniata la denominazione di sindrome di Trousseau<sup>61</sup> per indicare le forme di TEV associate al cancro (CAT, cancer associated thromboembolism). Secondo gli studi autoptici, il TEV può essere diagnosticato fino al 20-50% dei casi, in base al tipo di cancro, all'avanzamento della malattia, alla sede e alla terapia applicata, non solo la chirurgia, ma anche altre terapie antitumorali come la chemioterapia, l'immunoterapia ed il trattamento ormonale<sup>62,63</sup>. Le neoplasie pancreatiche presentano un'incidenza annuale di primo evento TEV pari a circa il 15%, quelle cerebrali, polmonari, ovariche, renali e gastriche di circa il 10-12%, le neoplasie colon-rettali e prostatiche di circa il 4-7% e infine le mammarie e vescicali di circa il 3%.

La modalità con cui si instaura un evento TEV nel paziente neoplastico è complessa. L'attivazione del sistema coagulativo e la progressione del tumore sono strettamente correlati: l'aggressività e l'invasività della massa tumorale si basano sulla capacità di promuovere angiogenesi e metastatizzare. Partecipano a questo processo multipli componenti del sistema emostatico ed in particolare il fattore tissutale sembra ricoprire un ruolo significativo (una documentata espressione di FT è documentata in molteplici neoplasie che si sono rivelate essere quelle con maggiore potenziale protrombotico). Vi può essere inoltre un rischio intrinseco della neoplasia dovuto all'ostruzione meccanica dei vasi o alla compressione ab extrinseco oppure la necessità di intervento chirurgico con successivo allettamento.



**Figura 6.** Incidenza cumulativa annuale di TEV nelle coorti cancro e controllo nel periodo 1997-2017<sup>47</sup>.

Il rischio di eventi TEV si estende anche alle neoplasie ematologiche<sup>64</sup>: nella leucemia varia da meno dell'1% a quasi il 7% entro i primi 6 mesi dalla diagnosi ed è più alto nei pazienti con leucemia acuta rispetto alla leucemia cronica, nel linfoma varia da meno dell'1% a quasi il 20% nel primo anno di diagnosi, variando in base al tipo di linfoma (più basso nei pazienti con linfoma indolente e più alto in quelli con linfoma aggressivo, incluso il linfoma del sistema nervoso centrale), nel mieloma multiplo è più alto nei primi 6 mesi dalla diagnosi e diminuisce nel tempo. Nonostante l'incorporazione di strategie di tromboprofilassi in molti pazienti, l'incidenza di TEV a 6 mesi rimane superiore al 10%.

Il rischio di TEV rimane particolarmente elevato in alcune coorti di pazienti oncologici<sup>65,66</sup>: i pazienti ospedalizzati, i pazienti sottoposti a terapie antitumorali sistemiche, nonché i pazienti con malattia metastatica o in fase terminale. Infatti, il 59,3% degli eventi TEV nei pazienti con cancro si verifica in stadio IV. In virtù dell'elevato rischio di recidiva e di mortalità per TEV, si può prendere in considerazione l'avvio di un trattamento antitrombotico a dosi profilattiche a lungo termine in pazienti selezionati secondo il Khorana Risk Score<sup>67</sup>, che si basa su parametri clinico-biumorali valutati prima dell'avvio del trattamento attivo (uno score  $\geq 3$  identifica pazienti ad alto rischio).

Patient characteristic	Score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, genitourinary excluding prostate)	1
Platelet counts $\geq 350,000$ per $\text{mm}^3$	1
Leukocyte counts $> 11,000$ per $\text{mm}^3$	1
Hemoglobin $< 10$ g/dL or use of ESAs	1
BMI $\geq 35$ $\text{kg}/\text{m}^2$	1

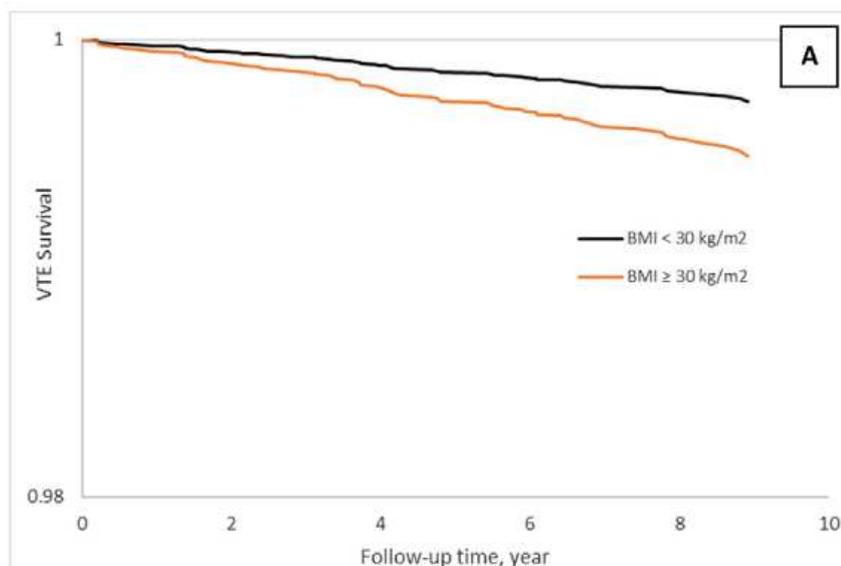
Abbreviations: BMI, body mass index; ESA, erythropoiesis-stimulating agent.

*Tabella III. Khorana Risk Score.*

**Vene varicose:** si intende la presenza di reticoli venosi visibili con aspetto dilatato e andamento contorto, ha una prevalenza variabile dal 5 al 30% nella popolazione generale, con predominanza nel sesso femminile. Rappresenta l'espressione dell'insufficienza venosa cronica, alla cui patogenesi concorrono fattori genetici, incompetenza valvolare venosa, compromissione delle pareti ed aumento della

pressione endovenosa. La classificazione CEAP descrive le vene varicose sulla base di quattro parametri, da cui la sigla: clinica, eziologia, anatomia e patogenesi. In particolare, il parametro C comprende manifestazioni come iperpigmentazione, eczema venoso, lipodermatosclerosi, atrofia e ulcerazione.

**Obesità e sindrome metabolica:** l'obesità<sup>26,68</sup> si definisce come il riscontro di un BMI superiore a  $30 \text{ kg/m}^2$ , calcolato come rapporto tra peso ed il quadrato dell'altezza. Il meccanismo con cui esplica il suo effetto protrombotico è il risultato dell'interazione di diversi fattori di rischio: la disfunzione dell'apparato valvolare e la creazione di uno stato proinfiammatorio e protrombotico sistemico con squilibrio tra i livelli plasmatici di molecole proaggreganti rispetto a quelle antiaggreganti. Inoltre, il rischio trombotico associato all'obesità può essere in parte dovuto al fatto che gli individui con un alto indice di massa corporea hanno maggiori probabilità di avere uno stile di vita sedentario rispetto agli individui non obesi. In aggiunta, presentano una pressione intra-addominale cronicamente aumentata e conseguentemente una ridotta velocità del sangue nella vena femorale che favorisce la stasi venosa. Il rischio trombotico cresce ulteriormente se l'obesità si colloca in un contesto di sindrome metabolica<sup>69</sup>, la quale è definita dalla presenza di almeno tre dei seguenti criteri: circonferenza vita  $\geq 102 \text{ cm}$  nel sesso maschile e  $\geq 88 \text{ cm}$  nel sesso femminile; pressione arteriosa  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$  o terapia antiipertensiva; glicemia a digiuno  $\geq 100 \text{ mg/dl}$  o terapia ipoglicemizzante<sup>70</sup>; colesterolo HDL  $< 40 \text{ mg/dl}$  nel sesso maschile e  $< 50 \text{ mg/dl}$  nel sesso femminile; aumento dei trigliceridi  $\geq 150 \text{ mg/dl}$  o terapia ipolipemizzante. L'obesità è associata non soltanto all'aumentata incidenza di TEV, ma anche ad una prognosi peggiore<sup>71</sup>.

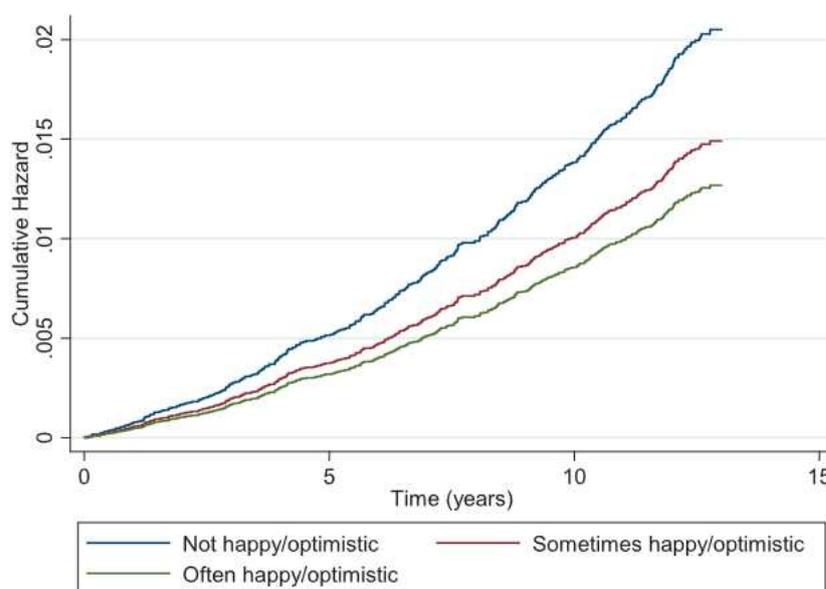


*Figura 7. Confronto tra le curve di sopravvivenza dopo un evento TEV in pazienti normopeso ed obesi<sup>71</sup>.*

**Stile di vita e attività fisica:** la sedentarietà<sup>72,73</sup> e la dieta ricca di carne rossa<sup>74</sup> rappresentano fattori di rischio per l'insorgenza sia dell'obesità sia della trombosi. In particolare, l'inattività fisica è associata a maggiore mortalità in seguito ad evento TEV, mentre non sembra contribuire al rischio di recidiva. I benefici dell'esercizio fisico moderato e regolare per la popolazione adulta generale sono indiscutibili. Tuttavia, per l'atleta maratoneta che si allena intensamente e per lunghi periodi di tempo, esistono diversi fattori di rischio trombotogenici<sup>75</sup>: disidratazione ed emoconcentrazione, infiammazione, microtraumi della parete vascolare, bradicardia ed ipotensione arteriosa con conseguente propensione alla stasi venosa.

**Trattamenti ormonali<sup>76</sup>:** comprendono la terapia contraccettiva ormonale combinata estrogeno-progestinica (COC), la stimolazione ovarica e la terapia ormonale sostitutiva (TOS). Gli estrogeni sono in grado di sviluppare uno stato protrombotico stimolando la disfunzione endoteliale a livello della parete vasale, aumentando i livelli di TAFI, PAI-1 e D-dimero e riducendo i livelli di ATIII, PS e PC<sup>77</sup>. L'effetto trombotico è comunque immediato e completamente reversibile dopo la sospensione della terapia. In generale, il rischio assoluto di TEV rimane comunque modesto non costituendo indicazione ad effettuare uno screening trombofilico in donne senza storia personale o familiare di TEV<sup>78</sup>. Invece, in pazienti ad alto rischio risulta preferibile ricorrere ad altre tipologie di anticoncezionali quali i dispositivi intrauterini medicati e le minipillole a base di solo progestinico<sup>79</sup>.

**Salute mentale:** è noto che lo stress psicologico acuto provoca l'attivazione dei sistemi coagulativo e fibrinolitico e l'attivazione piastrinica. I possibili meccanismi patogenetici alla base includono: stimolazione del sistema nervoso autonomo e dell'asse renina-angiotensina-aldosterone, aumento dei livelli plasmatici di fibrinogeno, aptoglobina e fattori del complemento. Uno studio di Kristin et. al.<sup>80</sup> ha indagato l'associazione tra lo stato emotivo e l'incidenza di eventi TEV, riscontrando un incremento nei pazienti che riferivano un umore tendenzialmente depresso rispetto a quelli più ottimisti. Inoltre, un recente studio di Chengxian, Qingnan et al.<sup>81</sup> ha valutato l'associazione tra la prescrizione di terapia antipsicotica e l'incidenza di eventi TE: i risultati hanno supportato l'affermazione che i farmaci antipsicotici possono aumentare la rischio di TEV. Tuttavia, non è stata dimostrata alcuna prova genetica di questa associazione causale e dei potenziali meccanismi implicati. Pertanto, ulteriori studi epidemiologici sono necessari per confermare tale associazione.



**Figura 8.** Rischio cumulativo di sviluppare eventi TEV in base alla categoria di salute mentale percepita.<sup>80</sup>

**Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APA)<sup>82</sup>:** si tratta di una patologia immuno-mediata caratterizzata da eventi trombotici arteriosi, venosi e del microcircolo e/o eventi ostetrici quali aborti spontanei entro il primo trimestre, morte fetale dopo la dodicesima settimana gestazionale, ridotta crescita intrauterina

e pre-eclampsia severa. Tale sindrome è determinata dalla presenza di anticorpi diretti contro i fosfolipidi di membrana (anticardiolipina e antifosfatidilserina), anticorpi diretti contro le proteine associate alla membrana (antibeta-2 glicoproteina I) o lupus anticoagulant (LAC). Il rischio di TEV<sup>83</sup> tra i soggetti asintomatici positivi a tutti e 3 gli anticorpi (tripli positivi) è pari a 5,3% annuo, pertanto le linee guida EULAR 2019 raccomandano la profilassi con aspirina a basse dosi. Il meccanismo protrombotico si basa sull'up-regolazione di molecole di adesione protrombotiche sulla superficie cellulare, sulla riduzione dell'attività inibitoria del fattore tissutale e dell'attività della APC, ipofibrinolisi e attivazione del sistema del complemento. Un recente studio<sup>84</sup> ha identificato quattro diversi cluster fenotipici di pazienti con sindrome APA: i) rischio cardiovascolare e arterioso, ii) ostetrico, iii) TEV e microvascolare e iv) ANA-positivo. Dunque, il cluster III sarebbe maggiormente associato a fenomeno tromboembolici venosi, ma mancano studi per definire se una terapia anticoagulante profilattica apporti beneficio a questo gruppo di pazienti.

**Patologie internistiche<sup>85</sup>:** numerose patologie in ambito internistico sono associate ad un aumento del rischio di tromboembolismo venoso: malattie reumatologiche, sindrome nefrosica, malattie infiammatorie croniche intestinali, ictus o paralisi, insufficienza cardiaca congestizia e insufficienza respiratoria acuta. Segue la trattazione delle più rilevanti patologie internistiche associate ad eventi TEV.

- **Scompenso cardiaco<sup>87,88</sup>:** i pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco presentano un rischio notevolmente aumentato di TEV, sia per quanto riguarda i casi con frazione di eiezione preservata (HFpEF) sia a frazione di eiezione ridotta (HFrEF). Inoltre, l'evento TEV è in molti casi responsabile del peggioramento della malattia cardiovascolare di base. In assenza di scompenso cardiaco clinico, anche il maggiore spessore relativo della parete ventricolare sinistra e lo spessore medio della parete sono stati associati in modo indipendente ad un aumento del rischio di TEV. I risultati possono suggerire una relazione causale tra lo scompenso cardiaco, incluso lo scompenso cardiaco asintomatico, e il tromboembolismo venoso, ben oltre il momento del ricovero ma anche nel lungo termine<sup>89,90</sup>.
- **Sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS)<sup>91</sup>:** nonostante il meccanismo fisiopatologico non sia ancora completamente chiarito, sembra

che la sindrome OSA sia associata allo sviluppo di eventi TEV. Si ipotizza che l'esposizione del paziente all'ipossia intermittente cronica sia responsabile di iperattività simpatica, disfunzione endoteliale, aumento dell'infiammazione e dello stress ossidativo con conseguente alterazione nel sistema emocoagulativo. Dal punto di vista molecolare, l'ipossia si traduce nella stimolazione del fattore di trascrizione hypoxia inducible factor 1 (HIF-1), il quale media l'attivazione della via di NF- $\kappa$ B, conducendo all'espressione dei geni codificanti per citochine pro-infiammatorie, tumour necrosis factor (TNF), chemochine, molecole di adesione e pro-coagulanti, compresi il plasminogen activator inhibitor (PAI-1) e il tissue factor pathway inhibitor. Un problema importante nel valutare l'associazione dell'OSA con l'aumento della coagulabilità è dato dalla frequente coesistenza di numerosi fattori confondenti come l'obesità, l'ipertensione, il diabete, la dislipidemia, il fumo e altre condizioni respiratorie croniche, che possono anche alterare direttamente il sistema emostatico.

- **Insufficienza renale cronica (IRC)**<sup>92</sup>: tutti i livelli di gravità della malattia renale sembrano aumentare il rischio di tromboembolismo venoso: il rischio associato alla malattia renale da lieve a moderata è aumentato di 1,3-2 volte rispetto alla popolazione sana, quello associato alla malattia renale allo stadio terminale o in trattamento dialitico è 2,3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Questo aumento del rischio può variare in relazione alla causa sottostante l'insufficienza renale, aumentando ulteriormente in caso di sindrome nefrosica. I meccanismi causali degli eventi TEV in corso di IRC comprendono l'attivazione di sostanze procoagulanti come il fattore tissutale, la diminuzione degli anticoagulanti endogeni come l'antitrombina, l'aumento dell'attivazione e dell'aggregazione piastrinica e la diminuzione dell'attività fibrinolitica.
- **Ictus cerebrale**<sup>93</sup>: nello studio "Worcester" sono stati arruolati 2488 pazienti ricoverati in ospedale con TEV, dei quali 288 (11,6%) avevano una storia clinica di ictus e 2200 (88,4%) no. I pazienti con ictus avevano probabilità doppia di morire in ospedale (9,2% vs 4%) ed entro 30 giorni dalla diagnosi di TEV (16,7% vs 6,9%) rispetto ai pazienti senza ictus.
- **Patologie autoimmuni**<sup>94,96</sup>: recenti studi trasversali hanno riscontrato una maggiore incidenza di TEV nella popolazione affetta da patologie immuno-

mediate rispetto alla popolazione generale. Nello specifico, molti studi osservazionali hanno riportato una maggiore incidenza di TEV nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD, inflammatory bowel disease), artrite reumatoide, psoriasi e lupus eritematoso sistemico (LES). Le basi fisiopatologiche di questa associazione sono rappresentate dallo stato infiammatorio sistemico con iperproduzione di TNF ed IL-6, che favoriscono l'adesione leucocitaria e piastrinica alle pareti vasali venose. Inoltre, diversi farmaci antireumatici (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drugs) sono associati ad un aumentato rischio di TEV, soprattutto nella finestra temporale successiva alla prima prescrizione. Pertanto, i pazienti affetti da patologie autoimmuni dovrebbero essere sorvegliati per il rischio tromboembolico venoso. Tuttavia, la gestione di queste patologie risulta complessa: ad esempio, in caso di evento TEV nel contesto della malattia di Behçet non è indicata la terapia anticoagulante a causa del rischio di sanguinamenti aneurismatici polmonari fatali, invece è richiesto l'inizio o l'intensificazione della terapia immunosoppressiva.

- **Sindrome di Cushing:** in una revisione sistematica, van Zaane et al.<sup>96</sup> hanno riscontrato un aumento del tasso di incidenza di TEV nella sindrome di Cushing attiva (2,5-3,1 per 1000 anni-persona) rispetto alla popolazione di controllo (0,27 per 1000 anni-persona). In una meta-analisi sistematica, l'incidenza di TEV nei pazienti con sindrome di Cushing era quasi 18 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Lo stato di ipercoagulabilità alla base non è completamente compreso, ma si pensa che sia causato da uno squilibrio tra l'attività delle vie pro- e anticoagulanti. Infatti, i saggi funzionali mostrano un accorciamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e un aumento del tempo di lisi del coagulo in un sottogruppo di pazienti con Cushing. Inoltre, le concentrazioni dei fattori procoagulanti (fibrinogeno, vWF e FVIII) e degli inibitori della fibrinolisi (PAI-1, TAFI e alfa-2-antiplasmina) sono aumentate nel Cushing attivo. Alcuni studi mostrano livelli elevati di proteina C, proteina S e antitrombina III che possono essere interpretati come un meccanismo compensatorio per lo stato di ipercoagulabilità.

### 1.c.iii - FATTORI SCATENANTI

**Traumi**<sup>97</sup>: i pazienti traumatizzati possono sviluppare una condizione definita coagulopatia acuta del trauma (ACT, acute coagulopathy of trauma), che rappresenta un quadro simile alla coagulazione intravascolare disseminata (CID) e si manifesta 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.

Il rischio trombotico è particolarmente elevato nei pazienti con traumi ortopedici con un'incidenza stimata del 10-15%. Stannard et al.<sup>98</sup> hanno riportato che l'inizio della profilassi nei pazienti con trauma ortopedico ha ridotto il tasso complessivo di TVP all'11% e di EP non fatale all'1%.

**Chirurgia**: il tromboembolismo venoso rappresenta una delle principali complicanze post-operatorie. Negli USA, circa un terzo dei 150.000-200.000 decessi dovuti a TEV si verifica dopo un intervento chirurgico.

La chirurgia generale<sup>99</sup> è associata ad un rischio di eventi TEV pari al 20-40% in assenza di profilassi, che scende al 2 per mille in caso di adeguata profilassi. I gruppi chirurgici ad alto rischio includono quelli con neoplasie maligne in corso e malattie infiammatorie intestinali. Ad esempio, i pazienti sottoposti a procedure coloretali hanno tassi di TEV fino al 5% a 30 giorni, i pazienti con malattia infiammatoria intestinale hanno un tasso peri-procedurale di TEV di circa il 3%. Tra i pazienti sottoposti a chirurgia vascolare, quelli che ricevono un'amputazione degli arti inferiori hanno un tasso riportato di TEV del 9%-13%, mentre in quelli sottoposti a chirurgia aortica open il TEV si verifica nel 2,4% dei casi.

Il rischio di TEV di una procedura chirurgica<sup>100</sup> è abbastanza variabile e generalmente dipende dal numero di cavità corporee interessate, dall'età, dalla riserva fisiologica del paziente e dall'indicazione all'intervento. Ad esempio, una semplice erniorrafia o colecistectomia laparoscopica conferiscono un rischio molto basso, mentre una colectomia totale urgente per colite ulcerosa attiva o resezione del cancro del pancreas comportano un rischio molto più elevato. Anche i cateteri venosi centrali rappresentano un rischio significativo e sono associati all'80% delle TVP degli arti superiori.

Tra tutte, la chirurgia ortopedica<sup>101</sup> è gravata dal maggior numero di eventi TEV con un'incidenza stimata dal 40 all'80% in assenza di adeguata profilassi, con differenziazione sulla base del tipo di intervento: ad esempio, le procedure ortopediche che interessano le estremità superiori o che sono effettuate mediante artroscopia presentano un rischio di eventi TEV pari allo 0,2%, pertanto non richiedono trattamento profilattico, tranne nel caso di pazienti che presentino fattori di rischio maggiori aggiuntivi. Invece, gli interventi di sostituzione protesica totale di ginocchio od anca sono storicamente associati a maggior rischio tromboembolico in quanto sono generalmente seguiti da un periodo di ipomobilità.

In ambito chirurgico lo score per classificare il rischio di TEV è il Caprini score<sup>102</sup> (vedi tab. IV). Mediante questo score è infatti possibile, una volta identificata la classe di rischio, bilanciando il rischio emorragico connesso alla procedura e alle comorbidità, stabilire un'eventuale necessità di tromboprofilassi farmacologica o meccanica.

<u>Each risk factor = 1 point</u>	<u>Each risk factor = 2 points</u>	<u>Each risk factor = 3 points</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age 40-59 years</li> <li>• Minor surgery planned</li> <li>• BMI <math>\geq 30\text{kg/m}^2</math></li> <li>• History of prior major surgery (&lt;1 month)</li> <li>• Swollen legs (current)</li> <li>• Varicose veins</li> <li>• Sepsis (&lt;1 month)</li> <li>• Abnormal pulmonary function (COPD)</li> <li>• Acute myocardial infarction (&lt;1 month)</li> <li>• Congestive heart failure (&lt;1 month)</li> <li>• History of IBD</li> <li>• Medical patient currently at bed rest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age 60 – 74 years</li> <li>• Arthroscopic surgery</li> <li>• Major open surgery (&gt; 45 minutes)</li> <li>• Laparoscopic surgery (&gt; 45 minutes)</li> <li>• Prior cancer (except non-melanoma skin cancer)</li> <li>• Present cancer (except breast and thyroid)</li> <li>• Confined to bed (&gt;72 hours)</li> <li>• Immobilizing plaster cast</li> <li>• Central venous access</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\geq 75</math> years</li> <li>• History of VTE</li> <li>• Family history of VTE</li> <li>• Present chemotherapy</li> <li>• Positive Factor V Leiden</li> <li>• Positive Prothrombin 20210A</li> <li>• Positive Lupus anticoagulant</li> <li>• Elevated anticardiolipin antibodies</li> <li>• Elevated serum homocysteine</li> <li>• Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)</li> <li>• Other congenital or acquired thrombophilias</li> </ul>
	<b>Caprini risk category based on total risk score</b>	
	Total score	Category
	0 - 4	Low
	5 - 8	Moderate
	$\geq 9$	High
<u>For women only (1 point each)</u>		<u>Each risk factor = 5 points</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregnant or post-partum</li> <li>• History of unexplained or recurrent spontaneous abortion</li> <li>• Oral contraceptives or hormone replacement therapy</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Major surgery lasting &gt; 6 hours</li> <li>• Stroke (&lt;1 month)</li> <li>• Elective major lower extremity arthroplasty</li> <li>• Hip, pelvis, leg fracture (&lt; 1 month)</li> <li>• Acute spinal cord fracture or paralysis (&lt; 1 month)</li> <li>• Multiple traumas (&lt; 1 month)</li> </ul>

**Tabella IV. Caprini Score<sup>102</sup>.**

**Ospedalizzazione per patologia medica acuta:** il rischio di tromboembolismo venoso in questa categoria di pazienti è prevedibile attraverso il Padua Prediction Score<sup>103</sup> (vedi tab. V), che riunisce vari indici per individuare i pazienti ad alto rischio tromboembolico. Se la somma delle comorbidità del paziente è uguale o

maggiore a 4, allora il rischio di TEV è elevato e il paziente diventa candidabile alla terapia anticoagulante in regime profilattico.

Active cancer (metastases and/or chemoradiotherapy in the previous 6 months)	3
Previous VTE (with the exclusion of superficial vein thrombosis)	3
Bedrest for $\geq 3$ days	3
Thrombophilia	3
Recent ( $\leq 1$ month) trauma and/or surgery	2
Elderly age ( $\geq 70$ years)	1
Heart and/or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obesity (body mass index $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	1
Ongoing hormonal treatment	1
<b>High risk of VTE</b>	<b><math>\geq 4</math> points</b>

Source: J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-7

*Tabella V. Padua Prediction Score<sup>103</sup>.*

Nell'ambito delle patologie mediche acute, negli ultimi anni sono state pubblicate diverse meta-analisi che forniscono informazioni sull'epidemiologia delle complicanze trombotiche associate a COVID-19<sup>104,105</sup>. La meta-analisi con il maggior numero di pazienti (66 studi, oltre 28 000 pazienti) riporta un'incidenza complessiva grezza di TEV in ospedale del 14,1% (IC 95% 11,6-16,9). L'incidenza dipende innanzitutto dal setting (unità di terapia intensiva o reparto generale) e dalla soglia per l'esecuzione dei test diagnostici (screening oppure algoritmi diagnostici attivati dai sintomi). L'incidenza di TEV nei pazienti COVID-19 sembra essere considerevolmente più alta rispetto ad altri pazienti critici o con ARDS o altre infezioni da virus respiratori noti per predisporre ad uno stato procoagulante. Sulla base di studi autoptici, in cui tutti i pazienti con COVID-19 mostravano vari gradi di trombosi nelle piccole e grandi arterie polmonari, è stato suggerito che si trattasse di una trombosi locale piuttosto che di un'origine embolica. D'altra parte, gli studi in cui è stato eseguito lo screening ecografico degli arti inferiori in terapia intensiva hanno mostrato tassi di TVP compresi tra il 69% e l'85%, dato che supporta il meccanismo del tromboembolismo polmonare classico. Questi due meccanismi fisiopatologici non si escludono a vicenda ed entrambi possono contribuire al notevole carico dell'occlusione dell'arteria polmonare e al fenotipo clinico di accompagnamento osservato nei pazienti COVID-19.

SARS-CoV-2 è un coronavirus a RNA a singolo filamento, che entra nelle cellule umane principalmente legandosi al recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), il quale è espresso nell'epitelio delle vie aeree, ma risulta ampiamente presente anche sulle cellule endoteliali vascolari. Il legame del virus con ACE2 attiva il sistema renina-angiotensina (RAS), promuovendo l'aggregazione piastrinica e riducendo l'attività fibrinolitica. Inoltre, la sovrapproduzione di citochine proinfiammatorie a risposta precoce (la cosiddetta tempesta citochinica), indotta dall'attivazione dell'immunità innata è stata descritta come responsabile delle manifestazioni più gravi di COVID-19. Di queste citochine, nello specifico IL-6 stimola la megacariopoiesi e promuove la sintesi dei fattori della coagulazione. Complessivamente, esiste una complessa interazione tra SARS-CoV-2, meccanismi immunitari e infiammatori e vie della coagulazione, sia a livello locale che sistemico. L'estensione della trombosi micro e macrovascolare è stata correlata alla gravità della malattia, ma si potrebbe discutere se le complicanze trombotiche siano la causa o la conseguenza del deterioramento clinico. In ogni caso, poiché queste complicanze trombotiche sono associate alla mortalità intraospedaliera, tutte le attuali linee guida propongono una tromboprofilassi farmacologica nei pazienti ospedalizzati con COVID-19.

**Gravidanza<sup>106</sup> e puerperio<sup>107</sup>:** il tromboembolismo venoso complica 2 parti su 1000 ed è un determinante maggiore della morbidità e mortalità materna. Le donne in gravidanza presentano un rischio 5 volte maggiore di sviluppare TEV rispetto alle donne non in gravidanza ed il rischio si esplica soprattutto durante il terzo trimestre, quando si verifica un fisiologico aumento delle molecole pro-coagulanti in previsione del parto. Invece, la fisiopatologia degli eventi TEV nel periodo postpartum comprende il danno vascolare ai vasi pelvici che può verificarsi dopo il parto vaginale, assistito o cesareo e l'immobilizzazione postpartum. L'ipercoagulabilità della gravidanza, sebbene massimamente presente nel primo periodo post-partum, ritorna gradualmente allo stato non gravido, come evidenziato dalla progressiva normalizzazione dei marcatori di attivazione della coagulazione ai livelli pregravidici.

Complessivamente, il rischio è maggiore nelle donne che presentano fattori di rischio aggiuntivi oltre allo stato di gravidanza, come ad esempio etnia afro-americana, età  $\geq 35$  anni, pregresso evento TEV, disordine trombofilico ereditario,

multiparità  $\geq 4$ , taglio cesareo, fumo ed iperemesi gravidica. Tra le trombofilie ereditarie in gravidanza, il deficit di antitrombina, proteina C e proteina S sono maggiormente associati a pluriabortività, il fattore V Leiden è invece correlato a pre-eclampsia ed intrauterine growth restriction (IUGR).

**Lunghi viaggi**<sup>108</sup>: i viaggi di lunga durata ( $\geq 6$  ore) 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, motivo per cui negli anni Settanta veniva soprannominata "economy class syndrome". Le linee guida raccomandano adeguata idratazione e deambulazione ove possibile, nei pazienti ad alto rischio può essere considerato l'impiego di calze elastiche compressive. Invece, non sono ancora disponibili studi riguardanti l'efficacia del trattamento farmacologico profilattico.

## 1.d – DIAGNOSI

### 1.d.i - EMBOLIA POLMONARE<sup>109,110</sup>

L'embolia polmonare è nota anche come “La Grande Ingannatrice” in virtù dell'ampia variabilità clinica con cui si presenta e dell'assenza di segni e sintomi patognomici. Nella maggior parte dei casi il sospetto clinico nasce quando un paziente presenta dispnea, dolore toracico, presincope o sincope, oppure emottisi.

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 concomitante insufficienza cardiaca o patologia polmonare, il peggioramento clinico della dispnea può essere l'unico segno di EP.

Il dolore toracico è tipicamente di tipo pleurítico, determinato da emboli distali che comportano un'irritazione pleurica, ma non è escluso che possa presentarsi anche con caratteristiche differenti che richiedono accurata diagnosi differenziale: se il dolore è di tipo anginoso va indagata la sindrome coronarica acuta, se è di tipo trafittivo e con carattere migrante va esclusa la dissecazione aortica.

La sincope si manifesta tipicamente in associazione ad instabilità emodinamica e disfunzione ventricolare destra. L'instabilità emodinamica è una modalità di esordio clinico rara, ma molto importante, che generalmente indica lo sviluppo di un'EP massiva con una severa riduzione della riserva emodinamica.

In alcuni casi, invece, l'esordio di EP è più subdolo e paucisintomatico, ad esempio con dispnea da sforzo, oppure la diagnosi può avvenire in modo del tutto accidentale, nel corso di indagini diagnostiche effettuate per altri motivi (ad esempio TC di stadiazione per malattie neoplastiche).

Complessivamente, le principali diagnosi differenziali dell'EP sono rappresentate da: polmonite, asma, BPCO, insufficienza cardiaca congestizia, pericardite, pleurite, costo-condrite, dolori muscoloscheletrici, frattura costale, pneumotorace, sindrome coronarica acuta, sindrome ansiosa.

L'iter diagnostico della sospetta EP è principalmente determinato dalla situazione emodinamica del paziente e dalla valutazione della probabilità clinica o pre-test tramite l'impiego dello score di Wells, del Geneva score o del Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC). A seconda della probabilità pre-test si valuta

successivamente se proseguire con dosaggio del D-dimero e/o esecuzione di angioTC o scintigrafia polmonare.

In caso di instabilità emodinamica oppure di elevata probabilità clinica pre-test di EP è raccomandata l'esecuzione di una ecocardiografia transtoracica al letto del paziente, che consente di valutare la dilatazione e la contrattilità del ventricolo destro, oltre alla presenza di ipertensione polmonare. Tali reperti associano ad un'embolia polmonare massiva con ripercussioni negative sulla prognosi del paziente.

Wells score	Points	Geneva score	Revised points	Simplified points	PERC (If any items are present, PERC test is positive)
PE is the most likely diagnosis	3.0	Age >65 yr	1	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\geq</math>50 yr</li> <li>• Heart rate <math>\geq</math>100 beats/min</li> <li>• Oxygen saturation &lt;95% while patient is breathing room air</li> <li>• Swelling in one leg</li> <li>• Hemoptysis</li> <li>• Surgery or trauma within past 4 wk</li> <li>• Previous DVT or PE</li> <li>• Hormone use</li> </ul>
Signs and symptoms of DVT	3.0	Previous DVT or PE	3	1	
Heart rate >100 beats/min	1.5	Surgery or fracture within mo	2	1	
In previous 4 wk, immobilization for >3 days or surgery	1.5	Active cancer	2	1	
Previous DVT or PE	1.5	Pain in one lower limb	3	1	
Hemoptysis	1.0	Hemoptysis	2	1	
Active cancer	1.0	Heart rate 75–94 beats/min	3	1	
		Heart rate $\geq$ 95 beats/min	5	2	
		Pain on lower-limb deep-vein palpitation and edema in one leg	4	1	
<b>YEARS items</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PE is the most likely diagnosis</li> <li>• Hemoptysis</li> <li>• Clinical signs of DVT</li> </ul>					

**Tabella VI.** Score per la stima di probabilità clinica pre-test di EP.

Invece, nei pazienti emodinamicamente stabili, il D-dimero è un marcatore caratterizzato da buon valore predittivo negativo, ovvero bassi livelli consentono di escludere la diagnosi di EP, ma da uno scarso valore predittivo positivo, cioè alti livelli non sono sufficienti a confermare la diagnosi. Infatti, il rialzo del D-dimero è presente anche in corso di infezioni, traumi, interventi chirurgici, neoplasie e gravidanze; inoltre, i suoi valori ematici aumentano fisiologicamente con l'età e la sua sensibilità diminuisce fino ad arrivare al 10% per gli over 80enni. Per superare questi limiti, un'alternativa può essere aggiustare i valori di D-dimero in base all'età del paziente: 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. Un'altra opzione è rappresentata dall'algoritmo YEARS (vedi tab. VI), in cui il cut-off varia da 500 ng/mL a 1000 ng/mL a seconda della presenza o meno dei criteri clinici riportati.

L'angioTC polmonare rappresenta l'esame diagnostico gold standard nei pazienti in cui si sospetta la presenza di EP, dal momento che è una tecnica non invasiva che consente di visualizzare adeguatamente le arterie polmonari fino alle loro

diramazioni subsegmentarie. Le sue sensibilità e specificità sono rispettivamente dell'83% e del 96%, come riportato nello studio Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED).

La scintigrafia polmonare, esame di medicina nucleare che associa l'analisi della perfusione polmonare allo studio della ventilazione, viene utilizzata preferenzialmente nei pazienti con bassa probabilità pre-test e radiografia toracica normale, in pazienti giovani e donne in gravidanza per una questione di minore esposizione alle radiazioni ionizzanti, ed infine in pazienti con allergia al mezzo di contrasto iodato, insufficienza renale grave, mieloma o paraproteinemia.

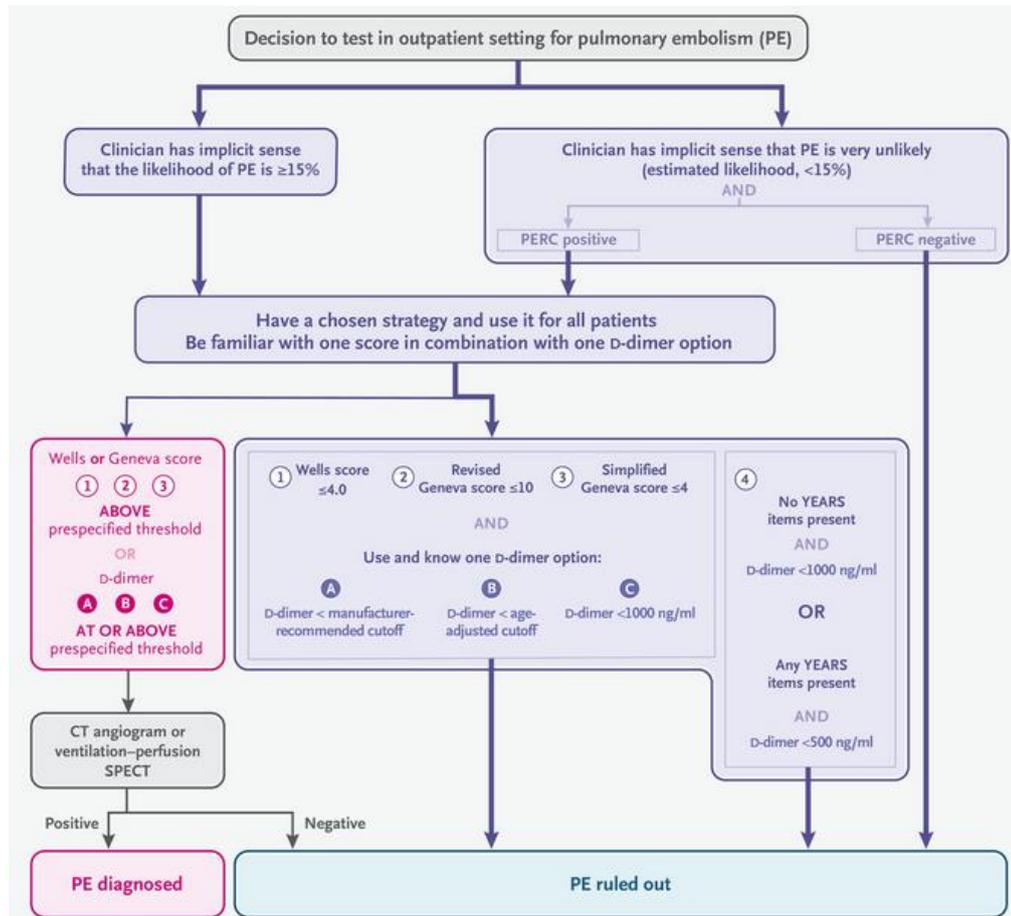
L'angiografia polmonare è stata a lungo considerata il gold standard per la diagnosi di EP acuta, ma al giorno d'oggi il suo uso è riservato a pochi casi, ad esempio, quando si valuta un paziente con ipertensione polmonare tromboembolica cronica per endoarteriectomia o angioplastica con palloncino.

La radiografia del torace è generalmente aspecifica, ma i segni di infarto polmonare compaiono sotto forma di "gobba di Hampton" (densità pleurica periferica) o "segno di Westermark" (arteria polmonare prossimale prominente con ipoperfusione periferica).

Per completare l'inquadramento clinico, possono essere utili l'esecuzione di una emogasanalisi arteriosa e di un ECG che può mostrare inversione delle onde T in V1-V4, pattern QR in V1, pattern S1Q3T3, parziale o completo blocco di branca destra, tachicardia sinusale, aritmie quali la fibrillazione atriale.

Altri parametri utili a stratificare il rischio del paziente e a definirne la prognosi sono i livelli sierici di troponina, peptide natriuretico cerebrale (BNP) e il suo precursore (pro-BNP).

Recenti studi propongono lo score MAPH<sup>111</sup>, che è stato descritto per la prima volta da Abacioglu et al, come un nuovo promettente marcatore per differenziare il coinvolgimento centrale e periferico dell'EP sulla base di biomarcatori quali l'età e la viscosità del sangue, intesa come il volume piastrinico medio (MPV), le proteine totali e l'ematocrito (Htc).



*Figura 8. Algoritmo diagnostico dell'EP.*

### 1.d.ii - TROMBOSI VENOSA PROFONDA<sup>112,113</sup>

I sintomi e segni di TVP possono essere molto aspecifici, tanto da rendere difficoltosa una diagnosi basata unicamente sulla clinica. La diagnosi di TVP si basa quindi su valutazione clinica, stima della probabilità pre-test tramite lo score di Wells semplificato (vedi tab. VII) ed infine sulla misurazione dei livelli plasmatici di D-dimero e sull'esecuzione di una ultrasonografia compressiva (CUS compressive ultrasonography) o di un ecocolordoppler venoso.

All'obiettività è possibile riscontrare edema dell'arto con aumento della circonferenza, dolore localizzato, crampi, aumento della temperatura cutanea, eritema e/o colorito pallido o cianotico (phlegmasia cerulea dolens). Se la TVP è localizzata al polpaccio il paziente può presentare il segno di Bauer (dolorabilità alla palpazione del polpaccio) e/o il segno di Homans (dolorabilità alla dorsiflessione del piede).

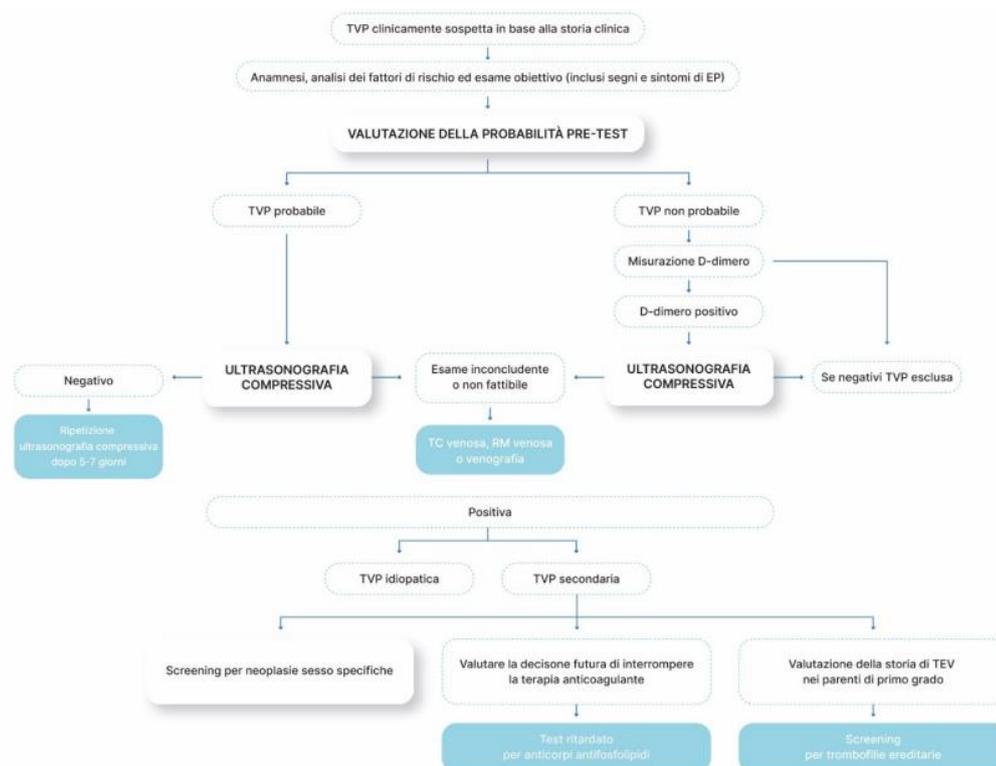
SCORE DI WELLS per TVP	
Neoplasia attiva (terapia in corso o negli ultimi 6 mesi o cure palliative)	+1
Paralisi, paresi o recente immobilizzazione gessata della gamba	+1
Recente allettamento ≥3 giorni o intervento chirurgico maggiore nelle ultime 12 settimane (anestesia totale o locale)	+1
Dolorabilità lungo il sistema venoso profondo	+1
Edema che interessa l'intera gamba	+1
Circonferenza polpaccio ≥3 cm rispetto al lato asintomatico (misurata 10 cm sotto tuberosità tibiale)	+1
Edema improntabile limitato alla gamba sintomatica	+1
Vene superficiali collaterali (non varicose)	+1
Precedente episodio documentato di TVP	+1
Diagnosi alternativa altrettanto probabile quanto TVP	-2
<b>PUNTEGGIO TOTALE</b>	<input type="checkbox"/> ≥ 2 TVP probabile <input type="checkbox"/> < 2 TVP improbabile

*Tabella VII. Score di Wells semplificato per TVP.*

L'imaging ecografico venoso è l'esame diagnostico più utilizzato. Le vene prossimali vengono compresse con una leggera pressione con il trasduttore a ultrasuoni. L'incapacità di comprimere una vena indica la presenza di trombosi venosa profonda con un valore predittivo tale da giustificare il trattamento anticoagulante. La CUS viene definita semplificata se si valutano solo le vene femorale comune e poplitea, estesa se vengono analizzate tutte le vene dell'arto inferiore.

Nei casi di interessamento della vena iliaca esterna, infine, può essere utile l'esecuzione di angioTC addominale per valutare estensione della trombosi a livello addominale e il coinvolgimento delle vene pelviche e della vena cava inferiore.

La trombosi venosa profonda entra in diagnosi differenziale con: rottura della cisti di Baker, cellulite, erisipela, rottura tendinea, strappo muscolare o trauma, sindrome post-trombotica, insufficienza venosa cronica, trombosi venosa superficiale, linfedema, edema da stasi su arto paretico.



**Figura 9.** Algoritmo diagnostico della TVP.

## 1.e – TERAPIA

La terapia del tromboembolismo venoso trova fondamento su due strategie principali: la terapia riperfusiva primaria mediante trombolisi o embolectomia meccanica, e la terapia anticoagulante, la quale rappresenta in realtà una strategia di prevenzione secondaria.

La decisione riguardo il trattamento iniziale dell'embolia polmonare è guidata dalla stratificazione del rischio di mortalità a 30 giorni sulla base della stabilità emodinamica, dello score PESI semplificato (sPESI), dei valori di troponina e dei segni ecografici di disfunzione ventricolare destra. Si vengono così a creare quattro categorie di rischio: rischio alto, intermedio-alto, intermedio-basso e basso.

In particolare, lo score sPESI (vedi figura 10) risulta superiore al punteggio Hestia in quanto predice il rischio di morte piuttosto che di complicanze non fatali e tiene conto di variabili importanti come la disponibilità di supporto per il paziente a casa.

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

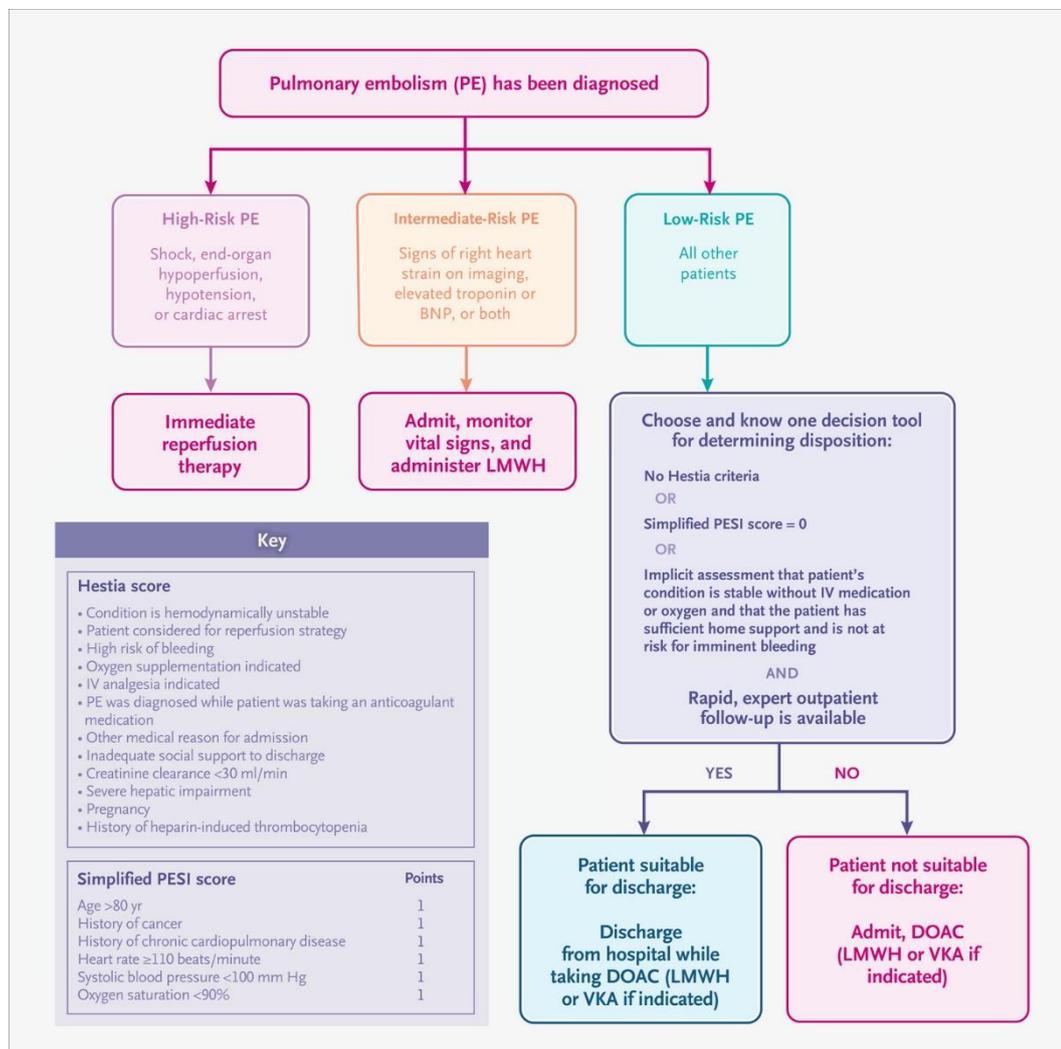
©ESC 2019

**Tabella VIII.** Stratificazione del rischio di mortalità per TEV<sup>1</sup>.

Tale stratificazione del rischio risulta fondamentale per la successiva gestione terapeutica: nei pazienti ad alto rischio con instabilità emodinamica è indicato il trattamento riperfusivo immediato, nei pazienti a rischio intermedio è indicato l'avvio di terapia anticoagulante per via iniettiva e infine, in quelli a rischio basso è possibile avviare la terapia anticoagulante per via parenterale od orale.

Nei pazienti ad alto rischio, la riperfusione primaria è il trattamento di scelta e nella maggior parte dei casi consiste nella trombolisi sistemica endovenosa. I protocolli includono una dose basata sul peso di tenecteplase, alteplase alla dose di 0,6 mg per chilogrammo di peso corporeo oppure alla dose di 100 mg somministrata per un periodo di 1 o 2 ore. In presenza di controindicazioni maggiori alla trombolisi (ad

esempio metastasi cerebrali, disturbi emorragici e interventi chirurgici recenti), si può optare per l'embolectomia polmonare chirurgica o il trattamento diretto da catetere percutaneo.



**Figura 10.** Algoritmo gestionale dell'EP secondo la stratificazione del rischio.

Invece, la terapia anticoagulante si suddivide in tre distinte fasi: la fase iniziale che comprende i primi 7-21 giorni, il trattamento a lungo termine, che si estende per circa 3-6 mesi, ed infine il trattamento estensivo, che non ha una durata pianificata bensì variabile sulla base delle caratteristiche del paziente.

La fase iniziale ha come obiettivo la prevenzione dell'estensione del trombo, delle recidive precoci e, per quanto riguarda la TVP, dello sviluppo di embolia polmonare. In questa fase le opzioni terapeutiche disponibili sono la terapia parenterale a base di eparina non frazionata (ENF o UFH, unfractionated heparin),

eparine a basso peso molecolare (EBPM o LMWH, low molecular weight heparin) o Fondaparinux e la terapia anticoagulante orale con anticoagulanti diretti (DOAC) o con antagonisti della vitamina (VKA, vitamin K antagonists).

L'eparina non frazionata viene prescritta ai pazienti con elevato rischio emorragico od emodinamicamente instabili, nei pazienti con pesi corporei estremi ( $\leq 40$  kg oppure  $BMI \geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) o affetti da insufficienza renale cronica con clearance della creatinina  $ClCr \leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

L'eparina a basso peso molecolare viene condotta, nel caso dell'Enoxaparina, al dosaggio di 100 UI/Kg due volte al giorno e può essere utilizzata fino a valori di filtrato glomerulare di 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Ha indicazione anche in gravidanza, poiché gli anticoagulanti orali attraversano la placenta e sono associati a complicanze ostetriche.

Il Fondaparinux può essere utilizzato in alternativa alle EBPM, con dosaggio di 5 mg per peso < 50 kg, 7.5 mg per peso compreso tra 50 e 100 kg, 10 mg per peso  $\geq 100$  kg. Ha il vantaggio di causare con minore probabilità Trombocitopenia indotta da Eparina (HIT, heparin induced thrombocitopenia), rispetto alle altre due classi di molecole.

Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono piccole molecole che inibiscono direttamente un fattore della coagulazione attivato, che è la trombina nel caso del Dabigatran ed il fattore Xa nel caso di Apixaban, Edoxaban e Rivaroxaban. Costituiscono il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti in virtù dei numerosi vantaggi che offrono: sono assunti a dose fissa senza necessità di monitoraggio ematochimico routinario, sono efficaci nel ridurre il rischio di tromboembolia venosa ricorrente al pari degli antagonisti della vitamina K, comportano un minor rischio di sanguinamento maggiore, presentano minori interazioni con altri farmaci o alimenti. Poiché mancano confronti tra DOAC, la scelta dell'agente è guidata dalle proprietà farmacologiche e dalle caratteristiche del paziente (ad esempio, farmaci interagenti concomitanti e preferenza del paziente per la posologia una volta o due volte al giorno).

Gli antagonisti della vitamina K (VKA) hanno rappresentato il gold standard dell'anticoagulazione per oltre cinquant'anni. Ad oggi, sono preferiti ai DOAC soltanto nei pazienti con malattia renale (con valori di filtrato glomerulare  $\leq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o in dialisi), nei pazienti con sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi e nei pazienti con pesi estremi. Quando impiegati, i VKA devono essere assunti in

parallelo ad UFH, LMWH o Fondaparinux per una durata di almeno cinque giorni e comunque finché il rapporto internazionale normalizzato (INR, international normalized ratio) non sia stabilizzato nel range 2.0-3.0 per almeno due giorni consecutivi. La dose di VKA va aggiustata sulla base del valore di INR, che va pertanto controllato periodicamente agli esami ematochimici.

Nella fase intermedia, il paziente prosegue la terapia anticoagulante orale. I pazienti con neoplasia attiva possono essere trattati con Apixaban, Rivaroxaban o Edoxaban a meno che non presentino neoplasie del tratto gastrointestinale o genito-urinario ad elevato rischio di sanguinamento oppure controindicazioni maggiori quali interazioni farmacologiche con chemioterapici e immunoterapici. In questi casi è preferibile l'uso di EBPM con dosaggio personalizzato in base al rischio emorragico.

Riguardo alla fase estensiva, la decisione di proseguire la terapia anticoagulante oltre i primi 3-6 mesi è complessa e si basa sulla stratificazione del rischio di recidiva e del rischio emorragico. In questo setting, qualora si decida di proseguire la terapia in paziente senza forti fattori di rischio persistenti per eventi TEV dovrebbe essere considerata una riduzione della dose, al momento approvata soltanto per Apixaban (2,5 mg x 2) e Rivaroxaban (10 mg).

Farmaco	Target	Picco della concentrazione	Emivita	Clearance renale, %	Legame con le proteine, %	Utilizzo nell'IRC	Monitoraggio di laboratorio	Reversal therapy/agent e by-passante
Warfarin (antagonista della vitamina K)	Fattori vitamina K dipendenti (II, VII, IX, X, PC, PS)	5 - 7 giorni	20 - 60 ore	Nessuna	99	Sicuro	INR	Vitamina K e/o PCC o plasma fresco congelato
Eparina non frazionata	ATIII, indirettamente FIIa e FXa	Immediato (ev)	30 - 90 min	Minima	Molto alto	Sicuro	aPTT o antiXa	Protamina solfato
Eparina a basso peso molecolare	Fattore Xa	3 - 5 ore	2 - 7 ore	40	Nessuno	Evitare se eGFR < 30 ml/min	Non richiesto routinariamente; antiXa se necessario	Reverse parziale con protamina solfato
Apixaban	Fattore Xa	3 ore	8 - 14 ore	25	85	Evitare se eGFR < 25 ml/min	Non richiesto routinariamente; antiXa se necessario	Andexanet alfa; PCC se non disponibile
Dabigatran	Fattore IIa	1.5 ore	14 - 17 ore	> 80	35	Evitare se eGFR < 30 ml/min	DTT, antilla	Idarucizumab
Rivaroxaban	Fattore Xa	2 - 3 ore	7 - 11 ore	33	90	Evitare se eGFR < 30 ml/min	Non richiesto routinariamente; antiXa se necessario	Andexanet alfa; PCC se non disponibile
Edoxaban	Fattore Xa	4 ore	8 - 11 ore	33	55	Evitare se eGFR < 30 ml/min	Non richiesto routinariamente; antiXa se necessario	Andexanet alfa; PCC se non disponibile

*Tabella IX. Riassunto delle caratteristiche dei principali anticoagulanti.*

Infine, il filtro cavale ha indicazione esclusivamente in caso di controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante o di frequenti recidive di TEV nonostante terapia medica ottimale.

## 2. RECIDIVA DI MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA

Il rischio di recidiva di eventi TEV è complessivamente elevato: è ormai chiaro che, dopo l'interruzione della terapia anticoagulante, il tasso di recidiva di tromboembolismo venoso è massimo nei primi 6-12 mesi dall'evento acuto. Tuttavia, anche a 10 anni dopo un evento di trombosi venosa profonda o embolia polmonare, i pazienti sono ancora a rischio di recidiva con un'incidenza pari a circa il 30-40%. Inoltre, mentre l'anticoagulazione terapeutica attiva è efficace nel prevenire le recidive durante il trattamento, la sua durata non sembra influire sul rischio di recidiva una volta interrotta la terapia primaria per l'evento acuto. Questi dati suggeriscono che per un sottogruppo di pazienti il tromboembolismo venoso rappresenta una malattia cronica con recidiva episodica piuttosto che un disturbo acuto isolato<sup>59</sup>.

In uno studio di Prandoni et al.<sup>114</sup> condotto su 1626 pazienti che avevano sospeso la terapia anticoagulante dopo un primo episodio di TEV senza fattori di rischio permanenti, è stata evidenziata un'incidenza cumulativa di TEV ricorrente dell'11% dopo 1 anno, del 19,6% dopo 3 anni e del 29,1% dopo 5 anni. In particolare, l'incidenza cumulativa di recidiva a 10 anni è risultata pari a circa il 50% nei pazienti con primo evento TEV idiopatico e del 20% nei soggetti con primo evento secondario. Il tasso di recidiva si presenta analogo a quello riportato da altri studi, a prescindere dalla durata della terapia anticoagulante.

Secondo le linee guida ESC 2019, che fanno riferimento alla classificazione dell'ISTH in eventi TEV idiopatici e secondari<sup>37</sup>, è possibile identificare tre classi di rischio di recidiva di malattia tromboembolica venosa dopo la sospensione della terapia anticoagulante assunta nei primi tre mesi successivi all'evento: rischio alto, intermedio e basso. La stima del rischio di recidiva è fondamentale per stabilire la durata della terapia anticoagulante, il cui obiettivo è rappresentato primariamente dalla prevenzione di nuovi eventi TEV e dalla riduzione della morbilità e mortalità associate<sup>115</sup>.

Estimated risk for long-term recurrence <sup>a</sup>	Risk factor category for index PE <sup>b</sup>	Examples <sup>b</sup>
Low (<3% per year)	Major transient or reversible factors associated with >10-fold increased risk for the index VTE event (compared to patients without the risk factor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surgery with general anaesthesia for &gt;30 min</li> <li>• <b>Confined</b> to bed in hospital (only "bathroom privileges") for ≥3 days due to an acute illness, or acute exacerbation of a chronic illness</li> <li>• Trauma with fractures</li> </ul>
Intermediate (3–8% per year)	Transient or reversible factors associated with ≤10-fold increased risk for <b>first</b> (index) VTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minor surgery (general anaesthesia for &lt;30 min)</li> <li>• Admission to hospital for &lt;3 days with an acute illness</li> <li>• Oestrogen therapy/contraception</li> <li>• Pregnancy or puerperium</li> <li>• <b>Confined</b> to bed out of hospital for ≥3 days with an acute illness</li> <li>• Leg injury (without fracture) associated with reduced mobility for ≥3 days</li> <li>• Long-haul <b>flight</b></li> </ul>
	Non-malignant persistent risk factors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inflammatory</b> bowel disease</li> <li>• Active autoimmune disease</li> </ul>
	No identifiable risk factor	
High (>8% per year)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Active cancer</li> <li>• One or more previous episodes of VTE in the absence of a major transient or reversible factor</li> <li>• Antiphospholipid antibody syndrome</li> </ul>

©ESC 2019

**Tabella X. Rischio di recidiva TEV in base ai fattori di rischio<sup>1</sup>.**

Nella classe I, caratterizzata da un basso rischio di recidiva (< 3% per anno), si collocano i pazienti in cui è individuabile come agente responsabile dell'evento acuto un fattore di rischio maggiore transitorio.

Nella classe II, caratterizzata da un rischio intermedio di recidiva (3-8% per anno), rientrano i pazienti in cui l'evento è stato provocato da un fattore di rischio transitorio minore, in cui è presente un fattore di rischio persistente non maligno oppure in cui non è stato identificato alcun fattore di rischio.

La classe III, caratterizzata da un alto rischio di recidiva (> 8% per anno) comprende i pazienti con condizioni protrombotiche persistenti (neoplasia attiva, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi) e con storia di più di un evento TEV in assenza di fattori di rischio maggiori transitori o reversibili.

Quindi, il rischio di recidiva è progressivamente maggiore per un episodio di TEV provocato da un fattore di rischio transitorio, un episodio di TEV idiopatico ed infine per un episodio di TEV provocato da un fattore di rischio persistente.

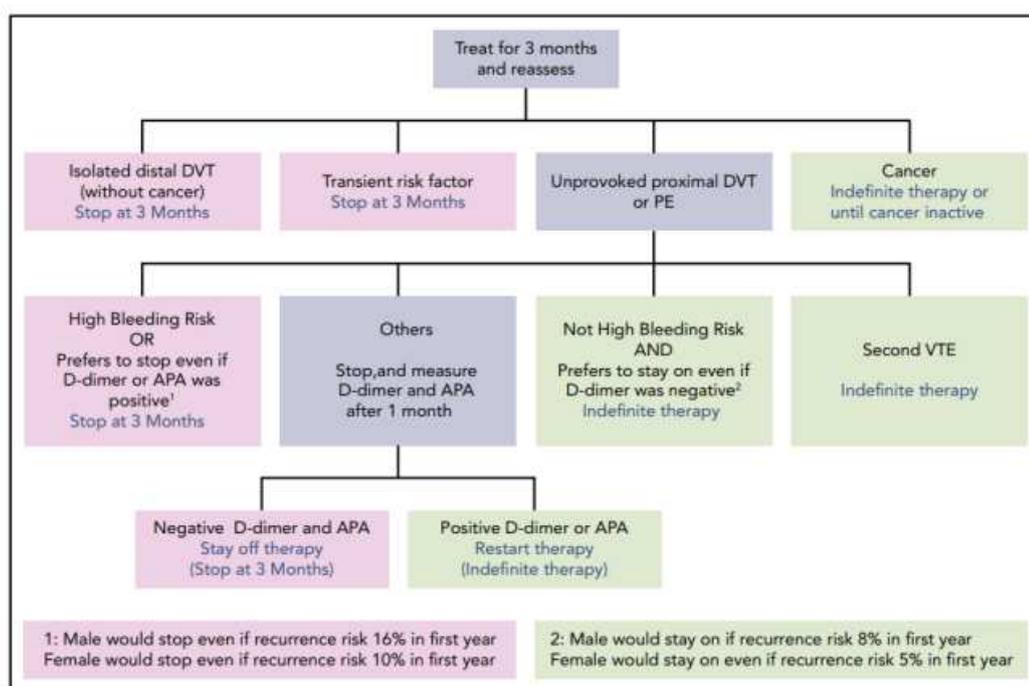
Tale stratificazione del rischio si ripercuote sull'algoritmo terapeutico con un prolungamento della durata della terapia anticoagulante<sup>116</sup>.

Nei pazienti con primo evento TEV provocato da un fattore di rischio transitorio o con TVP distale isolata, la terapia anticoagulante deve essere protratta per almeno tre mesi, eventualmente prorogabili fino a 6-12 mesi nel caso di malattia estesa, ad

esempio con coinvolgimento della maggior parte delle vene prossimali o con presenza di disfunzione ventricolare destra moderata all'esordio di EP.

Gli episodi di TEV provocati da un fattore di rischio persistente, come ad esempio una neoplasia attiva od una malattia infiammatoria intestinale attiva, e tutte le recidive di natura idiopatica sono generalmente indicazione al trattamento con una terapia anticoagulante a tempo indeterminato.

La decisione terapeutica risulta più difficile nei pazienti con un primo episodio di TVP prossimale o EP idiopatico: nei pazienti di sesso maschile è opportuno, in considerazione del maggiore rischio di recidiva, proseguire la terapia anticoagulante a tempo indeterminato. In caso di discordanza con le preferenze del paziente, si possono utilizzare, seppure con le loro limitazioni, la misurazione dei livelli di D-dimero ed il dosaggio degli anticorpi anti-fosfolipidi (APA) dopo un mese dalla sospensione degli anticoagulanti oppure lo score HERDOO2, che sarà discusso successivamente. In caso di positività potrebbe essere indicato riprendere la terapia. In ogni caso, la terapia a lungo termine deve essere periodicamente monitorata, ed eventualmente interrotta, qualora il rischio associato al sanguinamento dovesse superare quello di recidiva<sup>117</sup>. Al momento non sono disponibili score validati per quantificare il rischio di sviluppare un episodio di sanguinamento maggiore in corso di terapia anticoagulante a lungo termine.



*Figura 11. Algoritmo terapeutico TEV.*

## 2.a - FATTORI DI RISCHIO DI RECIDIVA DI TEV

### 2.a.i - PREDITTORI CLINICI<sup>118,119</sup>

**Sesso:** il sesso maschile è associato a maggiore rischio di recidiva, pari a 1,4 volte quello del sesso femminile. Una metanalisi pubblicata da Khan et al.<sup>120</sup> ha confermato questo dato riportando un'incidenza cumulativa di recidiva di TEV nel sesso maschile e femminile rispettivamente di 18,3 % e 13,6 % a 2 anni dalla sospensione della terapia condotta per tre mesi, 28,6 % e 21,2 % a 5 anni e 41,2 % e 28,8 % a 10 anni. La possibile spiegazione di tali risultati potrebbe risiedere nel fatto che nel sesso maschile il primo evento TEV è generalmente più esteso rispetto al sesso femminile; inoltre, sono più frequenti associazioni con altre comorbidità di natura cardio-metabolica.

**Età:** il suo ruolo risulta controverso con dati variabili in diversi studi. Nelle analisi effettuate da Hansson et al.<sup>121</sup> nel 2000 e successivamente da Martins et al.<sup>122</sup> nel 2019 è stata dimostrata l'assenza di correlazione diretta tra età e incremento di recidive. White et al.<sup>123</sup> hanno invece riscontrato un aumento dell'incidenza di recidive nei pazienti più giovani. Infine, negli studi di Galanaud et al.<sup>124</sup>, è stata dimostrata una correlazione tra l'età e il maggior rischio di recidiva TEV. Invece, il gruppo di Garcia Ortega et al.<sup>125</sup> ha recentemente descritto un aumento di mortalità nei pazienti di età  $\geq 70$  anni.

**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 rispetto alla popolazione generale. È stato riscontrato che diversi siti di cancro sono associati a diversi rischi di recidiva di TEV durante il trattamento anticoagulante: nell'analisi del progetto "Caravaggio"<sup>126</sup>, i pazienti con carcinoma ginecologico, pancreatico o epatobiliare si sono rivelati a maggior rischio di recidiva tromboembolica venosa. La prevenzione delle recidive con terapia anticoagulante a lungo termine sarebbe quindi importante per la sopravvivenza; tuttavia in questa tipologia di pazienti anche il rischio di sanguinamento<sup>127,128</sup> associato al trattamento è maggiore della norma, soprattutto per quanto concerne le neoplasie del tratto gastro-intestinale. Per questo, non è possibile effettuare una profilassi estensiva del

TEV a tutti i pazienti con cancro attivo, come invece suggerirebbero le linee guida. In aggiunta, anche qualora sia possibile intraprendere una terapia anticoagulante a lungo termine, il suo dosaggio dovrebbe essere costantemente rivalutato sulla base della conta piastrinica e della funzione renale, anch'essi parametri variabili nei pazienti oncologici per cause legate alla malattia ma anche alla terapia.

**Localizzazione del primo evento:** nello studio “Marvelous”, metanalisi condotta da Khan et al.<sup>129</sup>, è stato riportato un rischio di recidiva di TVP distale inferiore (1,9 eventi/100 persone anno) rispetto al rischio di recidiva dopo un primo episodio di TVP prossimale con o senza embolia polmonare (10,6 eventi/100 persone anno e 7,7 eventi/100 persone anno). Inoltre, pazienti con un primo episodio di TVP idiopatica prossimale isolata e/o associata a EP presentavano un rischio di recidiva rispettivamente di 1,4 e 1,5 volte maggiore rispetto a coloro che avevano esordito con un episodio di EP isolata.

In un'analisi di quasi 3000 pazienti la cui TVP iniziale era localizzata nell'arto inferiore distale, i tassi di recidiva sono risultati inferiori rispetto ai pazienti con una TVP in posizione più prossimale. Nella stessa analisi, i pazienti con EP hanno dimostrato un rischio di recidiva simile a quello dei pazienti con TVP prossimale. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che gli eventi ricorrenti nei pazienti che hanno avuto una precedente EP hanno maggiori probabilità di manifestarsi con una seconda EP rispetto ai pazienti con TVP. Inoltre, i pazienti con EP iniziale hanno un rischio di EP ricorrente e fatale che è da due a tre volte superiore rispetto ai pazienti con una TVP iniziale. Nei tre principali studi sui DOAC per la terapia estensiva, non c'è stata alcuna differenza significativa di efficacia o di recidiva tra i pazienti con EP indice rispetto a TVP indice. Sebbene molti medici scelgano di trattare i pazienti con EP per periodi più lunghi rispetto ai pazienti con una TVP prossimale, le linee guida non raccomandano durata diversa della terapia.

**Tipologia di primo evento**<sup>130</sup>: i pazienti che sviluppano TEV associato a una procedura chirurgica transitoria hanno un tasso di recidiva molto basso, pari allo 0,7% all'anno nei 2 anni successivi all'interruzione della terapia anticoagulante. I pazienti che sviluppano TEV provocato non chirurgico (ad es. immobilizzazione, gravidanza, uso di contraccettivi contenenti estrogeni) hanno un rischio di recidiva leggermente più elevato, stimato al 4,2% all'anno nello stesso periodo di 2 anni

dopo l'interruzione della terapia anticoagulante. Infine, i pazienti che sviluppano TEV senza un fattore scatenante hanno un tasso di recidiva più elevato, stimato al 7,4% all'anno nei 2 anni successivi all'interruzione del trattamento anticoagulante. Se il TEV è associato a un tumore maligno noto, i tassi di recidiva sono ancora maggiori.

**Persistenza di residuo trombotico**<sup>131</sup>: con il termine residuo trombotico si intende l'incomprimibilità venosa di almeno 4 mm all'ecografia compressiva. Rappresenta un marker biologicamente rilevante per determinare il potenziale trombotico, infatti, è una misura del burden trombotico originario (espressione della diatesi trombofilica del paziente), può fornire una stima del potenziale fibrinolitico (inversamente proporzionale al rischio di recidiva) e rappresenta un ostacolo al deflusso venoso (incrementando il rischio di trombosi omolaterale). Nonostante ciò, il suo ruolo risulta insufficiente se utilizzato da solo mentre ha una sua utilità se associato ad altri fattori di rischio di recidiva. Una recente meta-analisi ha dimostrato un'elevata probabilità di recidiva di TEV nei pazienti con TVP con trombosi venosa residua (OR 2,5, IC 95% 1,1-2,0) ma non nel sottogruppo di pazienti con una prima TVP non provocata (OR 1,25, IC 95% 0,9-1,7).

**Sindrome post-trombotica**: l'aumento del rischio di recidiva è probabilmente correlato ad una combinazione di fattori predisponenti come la ricanalizzazione non completa, il reflusso venoso e l'incompetenza valvolare.

**Durata della terapia anticoagulante**<sup>132,133</sup>: 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. Molti studi hanno confermato che il rischio di recidiva è massimo nei primi 3-6 mesi dall'evento e che la prosecuzione della terapia anticoagulante in tale periodo ne riduce l'incidenza dell'80%. Superato questo termine la scelta di prolungare il trattamento nel tempo si limita poi solo a ritardare e non a prevenire eventi TEV ricorrenti.

La recidiva di TEV in corso di terapia anticoagulante è un evento molto raro; tuttavia, per gestire nel migliore dei modi questa evenienza sarebbe preferibile cambiare il principio attivo del farmaco in corso, sostituirlo temporaneamente con

farmaci iniettabili o incrementare il dosaggio di farmaci iniettabili già in corso rispetto al mantenimento di un'unica terapia anticoagulante nel tempo.

**Obesità**<sup>135,136,137</sup> e **sindrome metabolica**<sup>138,139,140,141</sup>: contrariamente a quanto si pensava in passato, il BMI sembra non costituire un fattore di rischio indipendente di recidiva, come descritto nel follow up condotto sui pazienti dello studio MEGA. Anche la sindrome metabolica non risulta associata a maggiore incidenza di recidive tromboemboliche venose.

**Stile di vita**<sup>142</sup>: un'abbondante assunzione dietetica di acidi grassi polinsaturi n-3 concatenati (PUFA n-3)<sup>143</sup> si è dimostrata protettiva nei confronti del rischio di recidiva e di mortalità nei pazienti con TEV. Invece, uno studio trasversale sull'impatto del fumo di tabacco<sup>144</sup> sul rischio di TEV ricorrente non ha riportato alcuna associazione statisticamente significativa (HR 1,20, IC 95% 0,88-1,52). Il motivo per cui il fumo sembra essere associato a un primo TEV ma non a un TEV ricorrente rimane poco chiaro.

**Gravidanza**<sup>145</sup> e **puerperio**: il rischio di recidiva in pazienti che hanno avuto un primo episodio tromboembolico associato alla gravidanza è inferiore rispetto alle donne che hanno sperimentato un primo episodio di natura idiopatica. Le donne con storia personale di TEV presentano però un rischio elevato di recidiva durante una gravidanza successiva e tra queste, in particolare, vi è un sottogruppo ancora più a rischio composto da quelle con primo episodio TEV di natura idiopatica o secondaria a estroprogestinici e dalle pazienti con familiarità o affette da trombofilie maggiori o sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi. Infine, presentano rischio maggiore, in corso di gravidanza o peri-partum, le donne sottoposte a stimolazione ovarica o taglio cesareo.

**Trattamenti ormonali**<sup>146,147</sup>: in un'analisi limitata alle donne con TEV che non avevano fattori di rischio importanti prima del tromboembolismo venoso iniziale, quelle la cui malattia si è verificata in associazione con la terapia ormonale avevano un rischio di recidiva inferiore del 50% rispetto alle donne senza terapia ormonale. Mancano indicazioni coerenti sulle decisioni relative alla durata del trattamento per un TEV correlato a contraccettivi contenenti estrogeni. Le linee guida

dell'American Society of Hematology (ASH) del 2020 raccomandano un trattamento a breve termine di 3-6 mesi per i pazienti con TEV provocato da un fattore di rischio transitorio, che include l'uso di estrogeni. Al contrario, le linee guida ESC del 2019 classificano l'uso di estrogeni all'interno del gruppo di rischio di recidiva "intermedio" (3%-8% all'anno), che include sia il TEV non provocato che il TEV provocato da un fattore di rischio transitorio minore, suggerendo una terapia anticoagulante orale prolungata. Solo nelle donne con una diagnosi di EP entro 3 mesi dall'inizio dei contraccettivi contenenti estrogeni, potrebbe essere presa in considerazione l'interruzione della terapia anticoagulante.

**Salute mentale:** in uno studio di coorte ad opera di Mollard et al.<sup>148</sup> su pazienti con un primo TEV non provocato, i pazienti esposti a farmaci antipsicotici dopo l'interruzione della terapia anticoagulante hanno mostrato un rischio annuale di TEV del 12%. L'esposizione a farmaci antipsicotici è stata associata a un aumento del rischio indipendentemente dall'età, dal sesso, dall'indice di massa corporea, dalla durata della terapia anticoagulante, dalla presentazione iniziale di TEV e dalla storia familiare di TEV. Diverse ipotesi (sedazione, aumento di peso, aumento dell'aggregazione piastrinica o aumento dei livelli di anticorpi anti-fosfolipidi) sono state proposte per spiegare questa associazione, ma non prevale un chiaro meccanismo fisiopatologico. È stato anche suggerito che il rischio di TEV potrebbe essere più correlato alla malattia psichiatrica sottostante piuttosto che al farmaco in sé.

**Patologie autoimmuni:** un'analisi sulla base del registro RIETE<sup>149</sup> ha incluso 1061 pazienti con malattie autoimmuni e TEV seguiti dopo l'interruzione della terapia anticoagulante: 321 casi di artrite reumatoide, 159 di polimialgia reumatica, 134 di colite ulcerosa e 111 di morbo di Crohn, 82 di lupus eritematoso sistemico (LES), 58 di arterite a cellule giganti, 39 di spondilite anchilosante, 17 di Malattia di Behçet, 140 di altre vasculiti. Dopo l'interruzione della terapia anticoagulante (mediana 190 giorni), 112 pazienti hanno sviluppato recidive sintomatiche di TEV. Tuttavia, nei pazienti con LES o spondilite anchilosante, il tasso di sanguinamento maggiore durante l'anticoagulazione ha superato il tasso di recidive di TEV dopo la sua interruzione. L'identificazione della durata appropriata della terapia anticoagulante in questi pazienti deve essere ulteriormente studiata.

## 2.a.ii - PREDITTORI LABORATORISTICI

**D-dimero:** nello studio prospettico randomizzato PROLONG<sup>150</sup> è stato eseguito il test del D-dimero un mese dopo l'interruzione della terapia anticoagulante in pazienti con un primo episodio di TVP o EP prossimale non provocata, che avevano ricevuto terapia con VKA per almeno tre mesi. È stato riscontrato che, su una mediana di 18 mesi di follow-up, i pazienti con livelli anormali di D-dimero dopo l'interruzione dell'anticoagulante avevano un tasso significativamente più alto di recidiva tromboembolica venosa rispetto a quelli con D-dimero normale. Questa constatazione è stata confermata anche per quanto riguarda l'estensione del periodo di follow-up fino a una mediana di circa 2,5 anni<sup>151</sup>. Una ulteriore meta-analisi<sup>152,153</sup> ha indagato la capacità predittiva del D-dimero misurato da 3 settimane a 2 mesi dopo l'interruzione della terapia con VKA a seguito di almeno 3 mesi di trattamento. Lo studio ha dimostrato che i pazienti con un D-dimero positivo avevano un tasso annuale di recidiva di TEV dell'8,9% (IC 95% 5,8-11,9%) rispetto al 3,5% (IC 95% 2,7-4,3%) nei pazienti con un D-dimero negativo. Invece, l'utilità di testare il D-dimero mentre si è ancora in terapia anticoagulante è meno chiara<sup>154,155,156</sup>. Nonostante i dati precedenti, Kearon e colleghi<sup>157</sup> hanno riscontrato nel 2015 un tasso di recidiva inaspettatamente elevato nei pazienti con un primo TEV non provocato che hanno interrotto la terapia anticoagulante sulla base di un test D-dimero negativo. Pertanto, l'applicazione clinica del D-dimero nelle decisioni terapeutiche necessita di ulteriori validazioni.

**Profilo lipidico:** il contributo dei lipidi al rischio di recidiva di eventi TEV non è ancora completamente chiarito. Lo studio prospettico condotto da Morelli et al.<sup>158</sup> ha dimostrato che i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL ed HDL, trigliceridi ed apolipoproteine B e A1<sup>159,160,161</sup> non sono associati ad un aumento del rischio di recidiva di eventi tromboembolici venosi, nemmeno considerando pazienti con un primo evento TEV idiopatico.

**Glicemia:** i dati presenti in letteratura sono contraddittori e discordanti, perciò, il ruolo della glicemia come fattore predittore di recidiva tromboembolica non è ancora stato determinato e sono necessari altri studi per fare chiarezza al riguardo.

**Globuli rossi ed ematocrito:** una review condotta da Byrnes et al.<sup>162</sup> ha dimostrato come la conta ematica dei globuli rossi possa influenzare lo sviluppo di eventi TEV, anche se con un meccanismo non del tutto compreso. Yu et al.<sup>163</sup> e Marchioli et al.<sup>164</sup> avevano, infatti, evidenziato come l'incremento degli eritrociti fosse un potenziale fattore di rischio per lo sviluppo di eventi trombotici, dal momento che i globuli rossi possono interagire con la parete vasale, indurre l'aggregazione e l'attivazione piastrinica e contribuire allo sviluppo e crescita del trombo. I risultati dell'analisi di Martins et al.<sup>165</sup> hanno rilevato, infatti, un maggior numero di eritrociti circolanti nei pazienti con recidiva di eventi TEV rispetto a coloro che non avevano sviluppato recidive. Anche l'ematocrito<sup>166</sup>, così come la conta dei globuli rossi, ha un ruolo nella patogenesi dell'evento trombotico poiché concorre a determinare il grado di viscosità ematica.

In un ampio studio di popolazione condotto da Bruson et al.<sup>167</sup> è stata rivelata una relazione tra la ricorrenza di eventi TEV e la diagnosi di anemia falciforme (SCD, sickle cell disease). Il follow-up ha monitorato 877 pazienti con SCD e TEV, mostrando un'incidenza cumulativa di recidiva a 1 e 5 anni del 13,2% (IC 95% 11,0%-15,5%) e del 24,1% (IC 95% 21,2%-27,1%). Inoltre, la recidiva era superiore nei pazienti con drepanocitosi più severa rispetto ai pazienti con malattia di entità minore.

**Trombofilia**<sup>168</sup>: le attuali linee guida<sup>169</sup> raccomandano di ricercare le trombofilie ereditarie solo quando la presenza della trombofilia stessa impatti sulla gestione della terapia anticoagulante: bambini con purpura fulminans, donne in gravidanza a rischio di episodi TEV, soggetti con precedenti episodi tromboembolici sviluppatosi in giovane età (< 40 anni) o soggetti con una storia familiare suggestiva di trombofilia ereditaria (presenza di almeno altri due familiari sintomatici), per determinare in maniera più precisa il rischio di recidiva. Le trombofilie maggiori candidate a terapia anticoagulante a lungo termine, dopo un primo episodio TEV sviluppatosi in assenza di un fattore di rischio maggiore reversibile, comprendono: l'omozigosi e la doppia eterozigosi per la mutazione del fattore V Leiden<sup>170,171</sup>, G20210A della protrombina<sup>172</sup> e il deficit di antitrombina III<sup>173</sup>, di proteina C o proteina S<sup>174</sup>. Tuttavia, la capacità di testare queste mutazioni durante la terapia con VKA, così come la rarità di queste condizioni, ne limita l'applicazione clinica.

Per quanto riguarda la trombofilia acquisita, invece, la presenza della sindrome da anticorpi antifosfolipidi<sup>175</sup> in soggetti che hanno avuto un primo episodio di TEV idiopatico si associa a un aumento significativo del rischio di recidiva, soprattutto in caso di alti titoli anticorpali o di triplice positività. Lo studio di coorte condotto da Kearon et al. ha analizzato l'eventuale associazione esistente tra la presenza di anticorpi antifosfolipidi (APA) e l'incremento del rischio di eventi TEV ricorrente in soggetti con un primo episodio idiopatico che hanno sospeso la terapia anticoagulante in seguito alla riduzione dei valori di D-dimero: l'assenza di APA, un'unica rilevazione di APA e la persistente positività degli APA presentavano un rischio di recidiva rispettivamente del 5.4%, del 10.5% e del 16.2%.

**Mancato raggiungimento di aPTT terapeutico in corso di terapia con eparina per via endovenosa:** il non raggiungimento di valori target di aPTT, dopo l'inizio della terapia anticoagulante eparinica, è un predittore indipendente del rischio di recidiva. Questo dato laboratoristico, probabilmente, indica la presenza di una resistenza all'eparina dovuta forse agli alti livelli di fattore VIII circolante, proteina di fase acuta prodotta nel periodo immediatamente successivo all'evento TEV.

**Marcatori di disfunzione endoteliale:** un'analisi di Dzikowska-Diduch et al.<sup>176</sup> ha proposto E-selectina e sICAM-1 come marcatori di disfunzione endoteliale dotati di forte associazione alla recidiva di eventi TEV. In particolare, i valori di E-selectina < 39 ng/mL e di sICAM-1 > 655 ng/mL combinati alla storia dell'evento TEV consentirebbero di stratificare il rischio di recidiva.

**Creatinina:** numerosi studi<sup>177,178,179</sup> hanno chiaramente dimostrato che la malattia renale allo stadio terminale (ESKD) è associata a uno stato pro-infiammatorio sistemico che favorisce l'accelerazione della disfunzione endoteliale e del danno vascolare. Infatti, alcune delle noxae patogene identificate nell'ESKD, come lo stress ossidativo, l'aumento dei livelli circolanti di mediatori dell'infiammazione, l'accumulo di ADMA, la deregolazione nell'omeostasi del calcio-fosfato, sono note per causare la progressione della malattia arteriosa e possono anche indurre lesioni endoteliali nel sistema venoso con conseguente rischio di eventi TEV. Alcuni studi<sup>180,181</sup> hanno indicato che anche la presenza di una diminuzione da lieve a moderata della funzione renale è accompagnata dallo sviluppo di uno stato

procoagulante. I livelli circolanti di fattori procoagulanti, come il fibrinogeno, il fattore VII, il complesso plasmina-antiplasmina, il fattore di von Willebrand, il D-dimero, le microparticelle circolanti sono aumentati nei pazienti con ridotta funzionalità renale, suggerendo la presenza di un ambiente protrombotico che potrebbe influenzare il rischio di recidiva di eventi TEV<sup>182,183</sup>. Questa ipotesi è ulteriormente supportata da altre evidenze<sup>184,185</sup> che dimostrano come anche la reattività piastrinica sia aumentata nei pazienti con CKD. In uno studio dell'Università di Padova,<sup>186</sup> l'associazione tra la presenza di CKD e l'anamnesi di recidiva di TEV ha rilevato che la prevalenza di soggetti con GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> era significativamente più alta tra i pazienti con TEV ricorrente (23,3% vs 6,3%) con un OR aggiustato di 5,69. Un aumento considerevole del rischio di recidiva di TEV (HR 2,84) veniva riscontrato anche in pazienti con solo lieve compromissione della funzionalità renale.

**Acido urico**<sup>187,188,189</sup>: l'acido urico esplica le proprie proprietà proinfiammatorie attraverso vari meccanismi. In particolare, attiva la via della proteina chinasi attivata dal mitogeno e la via della fosfatidilinositolo-3 chinasi-AKT mentre sopprime la via della chinasi proteica attivata dall'adenosina monofosfato. Inoltre, è capace di indurre l'invecchiamento e la morte delle cellule endoteliali umane attraverso l'attivazione locale dello stress ossidativo e del sistema renina-angiotensina. Tutti questi meccanismi contribuiscono complessivamente all'aumento del rischio di eventi cardiovascolari, ma anche di tromboembolismo venoso.

Lo studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Community)<sup>188</sup> è stato il più grande studio di popolazione ad indagare se livelli elevati di acido urico fossero associati a TEV in un'ampia popolazione di 14.126 soggetti di età compresa tra 45 e 64 anni, senza una storia di TEV o gotta e che non utilizzavano anticoagulanti o farmaci per abbassare l'uricemia. Gli autori hanno dimostrato una correlazione tra la ricorrenza di TEV e l'iperuricemia, definita per valori  $\geq 7$  mg/dL. Inoltre, l'associazione rimaneva significativa anche per valori di uricemia inferiori a quelli utilizzati nella pratica clinica per definire l'iperuricemia. Uno studio successivo ha confermato tale associazione, definendo il cut off  $\geq 4.38$  mg/dL come predittivo di maggior rischio di ricorrenza TEV. Quindi, l'acido urico potrebbe rappresentare un efficace

predittore di recidiva, specialmente nei pazienti con un primo evento TEV di tipo idiopatico.

**Rapporto acido urico/creatinina**<sup>190</sup>: sia l'acido urico che la creatinina si sono già rivelati importanti predittori del rischio cardiovascolare complessivo, ma anche di eventi TEV. Lo studio pubblicato da Casiglia et al.<sup>191</sup> propone il cut-off acido urico/creatinina  $\geq 5,35$  come predittivo di incidenza di infarto miocardico acuto, angina pectoris, insufficienza cardiaca, ictus, attacco ischemico transitorio e complicanze ipertensive. Inoltre, le curve di sopravvivenza sono risultate significativamente peggiori nei pazienti con rapporto acido urico/creatinina superiore al cut-off indicato, sia negli uomini che nelle donne.

Quindi, il ruolo del rapporto acido urico/creatinina nel contesto delle malattie cardiometaboliche è ampiamente validato, invece manca una conferma nell'ambito della malattia tromboembolica venosa. Tuttavia, dal momento che sia l'acido urico che la creatinina sono marcatori ormai consolidati del rischio tromboembolico venoso, ci si aspetta che anche il loro rapporto possa risultare significativamente associato al rischio di recidiva.

## 2.b - SCORE PREDITTIVI DI RECIDIVA

La decisione di intraprendere una terapia mirata alla prevenzione delle recidive di TEV dipende dal labile equilibrio esistente tra il rischio di recidiva di trombosi, qualora il trattamento anticoagulante venisse interrotto, ed il rischio di sanguinamento associato al proseguimento della terapia anticoagulante stessa<sup>192</sup>. Pertanto, è importante identificare quei pazienti con un rischio di recidiva di TEV maggiore rispetto al rischio di sanguinamento: la popolazione con TEV idiopatico è, infatti, altamente eterogenea e di conseguenza anche il rischio di recidiva di TEV varia considerevolmente da individuo ad individuo.

C'è quindi molto interesse nello sviluppare modelli prognostici per la recidiva di TEV, ovvero equazioni statistiche che consentano di prevedere un rischio sulla base della combinazione di più predittori (ad es. età, sesso, biomarcatori). All'interno dei 17 modelli finora proposti, quelli maggiormente validati sono l'HERDOO2 Scoring System, il DASH Score ed il Vienna Prediction Model. Esiste una certa sovrapposizione tra i modelli: il D-dimero, l'età e il sesso sono i predittori clinico-laboratoristici ricorrenti nei vari score prognostici.

Scoring system	Risk factor/criteria
HERDOO2 scoring system	1. Female gender (pre-requisite) 2. Post-thrombotic syndrome—1 a. Hyperpigmentation b. Edema c. Redness of leg 3. D-dimer $\geq 250$ $\mu\text{g/ml}$ on anticoagulation—1 4. Obesity BMI $\geq 30$ —1 5. Old age (age $\geq 65$ )—1
Vienna prediction model	1. Gender (male—higher risk) 2. Type of VTE (PE > proximal DVT > distal DVT—risk of recurrence) 3. D-dimer after discontinuation of AC (higher value = higher risk)
DASH score	1. D-dimer abnormal—2 2. Age < 50—1 3. Sex/gender—male 1 4. Hormone-associated—(-2)

VTE venous thromboembolism, DVT deep vein thrombosis, PE pulmonary embolus

**Tabella XI.** Principali modelli predittivi di recidiva di eventi TEV.

### 2.b.i - HERDOO2 SCORING SYSTEM

L'HERDOO2 Scoring System è un modello prognostico elaborato da Rodger et al.<sup>193</sup> con l'obiettivo di identificare i pazienti in cui è possibile interrompere la terapia anticoagulante dopo 5-7 mesi da un primo episodio TEV di natura idiopatica e ha come prerequisito di applicabilità il sesso femminile. Nello specifico, lo score  $< 2$  identifica donne con un rischio annuale di eventi TEV dell'1,6% (IC 95% 0.3%–4.6%); pertanto, in questo gruppo la terapia anticoagulante può essere ragionevolmente sospesa. Invece, la presenza di  $\geq 2$  predittori si associa ad un rischio di recidiva annuo pari al 14,1% (IC 95% 10.9%–17.3%) con conseguente necessità di proseguire la terapia a lungo termine. Invece, gli uomini sono gravati da un rischio di recidiva annuo del 13.7% (IC 95% 10.8%–17.0%) e nessuna combinazione di predittori clinici riesce a soddisfare i criteri per l'identificazione di un sottogruppo di uomini a basso rischio.

Uno studio di coorte prospettico multinazionale<sup>194</sup> ha validato lo score HERDOO2 e ha confermato il suo impiego nel riconoscere le donne a basso rischio di recidiva TEV, soprattutto nella fascia d'età inferiore a 50 anni, che possono quindi sospendere la terapia anticoagulante in sicurezza.

### 2.b.ii - DASH SCORE

Il DASH Score, sviluppato da Tosetto et al.<sup>195</sup>, può essere utilizzato per calcolare il rischio cumulativo di recidiva dopo un primo episodio di TEV idiopatico a 1, 2 e 5 anni dall'interruzione della terapia anticoagulante, con IC stimati al 95%. Gli autori suggeriscono che un punteggio DASH  $\geq 2$  indicherebbe un rischio di recidiva annuale  $> 5\%$  e quindi la necessità di continuare la terapia anticoagulante a tempo indeterminato. Invece, uno score DASH  $\leq 1$  indicherebbe un rischio di recidiva annuale  $< 5\%$ , pertanto in quel paziente potrebbe essere considerata la sospensione della terapia anticoagulante una volta completati i tre mesi minimi in seguito all'evento acuto.

Il DASH score è stato validato da uno studio retrospettivo indipendente di coorte<sup>196</sup>, che ha confermato l'efficacia del modello nel predire il rischio di recidiva soprattutto nei soggetti giovani, con un'età inferiore a 65 anni.

### **2.b.iii - VIENNA PREDICTION MODEL (VPM)**

Il Vienna Prediction Model introdotto da Eichinger et al.<sup>197</sup> si basa sull'utilizzo di un nomogramma per calcolare lo score di rischio e l'incidenza cumulativa di recidiva associati ad ogni paziente, basandosi su fattori di rischio clinici e laboratoristici quali il sesso, la localizzazione iniziale dell'evento tromboembolico ed il livello di D-dimero. L'obiettivo è individuare i soggetti con un primo episodio TEV di natura idiopatica in cui il rischio di recidiva sia sufficientemente basso da permettere la sospensione della terapia anticoagulante dopo 3-6 mesi dall'evento acuto. La particolarità di questo modello risiede nell'utilizzo del D-dimero espresso non come variabile dicotomica bensì come variabile continua.

Per stimare più correttamente il rischio di recidiva nel Vienna Prediction Model sono poi stati introdotti tre nuovi nomogrammi. Il razionale consiste nell'estensione dell'utilizzo dello score fino a 15 mesi dopo la sospensione dell'anticoagulazione, mentre precedentemente il suo utilizzo era limitato alle prime 3 settimane.

Sia il Vienna Prediction Model che la sua versione aggiornata<sup>198,199</sup> sono stati validati attraverso degli studi indipendenti e possono essere utilizzati per predire con sufficiente affidabilità il rischio di recidiva. Il modello predittivo aggiornato possiede un'unica limitazione: non discrimina correttamente, tra i pazienti con più di 65 anni, i soggetti a rischio di recidiva da quelli non a rischio.

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Questo studio prospettico si propone di analizzare i predittori di recidiva della malattia tromboembolica venosa, prendendo in considerazione sia i fattori di rischio già comunemente utilizzati nella pratica clinica sia nuovi predittori bio-umoralmente che stanno emergendo nella letteratura degli ultimi anni.

La valutazione del rischio di recidiva è stata effettuata in un primo tempo sull'intera popolazione e successivamente i pazienti sono stati distinti in base al tipo di primo evento: idiopatico o secondario a fattori di rischio transitori o persistenti, maggiori o minori.

## MATERIALI E METODI

### 1. Disegno dello studio e selezione dei pazienti

Questo studio considera una popolazione di 467 pazienti con storia di eventi tromboembolici venosi, seguiti presso l'ambulatorio di Emostasi e Trombosi dell'Attività Diurna Area Medica afferente alla Medicina Generale 1 dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso nel periodo tra ottobre 2010 e ottobre 2022.

In particolare, sono stati considerati 285 pazienti che non stavano assumendo terapia anticoagulante: 233 dei quali avevano già sospeso la terapia al momento dell'arruolamento, mentre 52 l'hanno interrotta in corso di follow-up. In quest'ultimo caso il tempo di follow-up è stato calcolato a partire dalla data di sospensione della terapia antitrombotica.

I criteri di esclusione sono rappresentati da: neoplasia attiva al momento dell'evento TEV, recidiva di eventi TEV in anamnesi, TVP in sedi diverse dagli arti inferiori ed episodio TEV verificatosi nei tre mesi antecedenti l'arruolamento.

Le caratteristiche ascrivibili all'evento TEV sono state recuperate dalle cartelle cliniche dei pazienti in esame. Tutti i pazienti arruolati per questo studio hanno firmato un consenso informato.

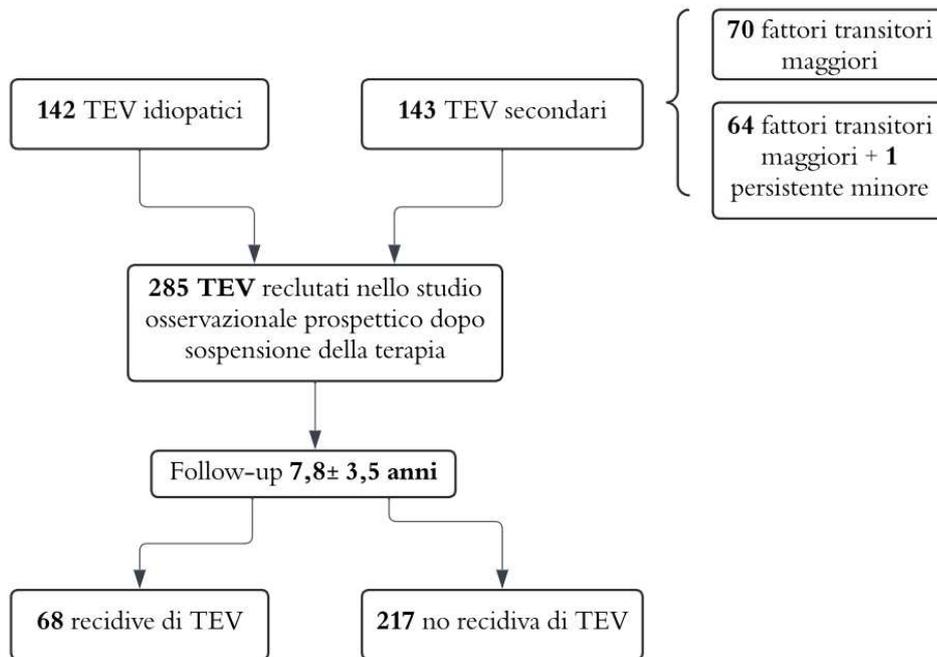
La diagnosi di TVP è stata ricavata mediante l'esecuzione di ecocolordoppler venoso degli arti inferiori, mentre la diagnosi di EP mediante angioTC o scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria (V/Q scan).

Gli eventi TEV sono stati identificati come idiopatici quando non è stato possibile riconoscere alcun fattore scatenante, per un totale di 142 casi. Invece sono stati classificati come secondari quegli eventi conseguenti a fattori di rischio maggiori o minori, per un totale di 143 casi. Di questi, 70 erano dovuti a fattori transitori maggiori quali traumi maggiori, interventi chirurgici e fratture, 64 erano riconducibili a fattori transitori minori, come nel caso di traumi o chirurgie minori, immobilizzazione prolungata, ricovero in ambiente medico, utilizzo di terapia estroprogestinica orale o terapia ormonale sostitutiva e gravidanza, ed infine 1 era secondario a malattia infiammatoria cronica.

Durante la fase acuta, ciascun paziente è stato ricoverato in ambiente ospedaliero e trattato inizialmente con dosaggio personalizzato di eparina non frazionata (ENF) o dose fissa di eparina a basso peso molecolare (EBPM) e successivamente con

antagonisti della vitamina K (VKA) o anticoagulanti orali diretti (DOAC) per almeno tre mesi. La scelta di proseguire la terapia anticoagulante a lungo termine è stata guidata dai fattori di rischio di recidiva propri di ogni paziente, adottando così una strategia terapeutica personalizzata.

Il follow-up ha avuto una durata di circa  $7,8 \pm 3,5$  anni, durante i quali sono state registrate 68 recidive di eventi TEV.



*Figura 12. Disegno dello studio.*

## 2. Modalità di raccolta dati

In primo luogo, per ogni paziente è stata raccolta l'anamnesi fisiologica, comprendente età, sesso, altezza, peso corporeo, indice di massa corporea (BMI), abitudine al fumo e assunzione di alcolici.

Successivamente, è stata effettuata un'accurata anamnesi patologica remota, indagando le principali comorbidità cardiometaboliche come ipertensione arteriosa, dislipidemia, gotta, diabete mellito, precedenti eventi cerebro-cardiovascolari come stroke ischemico, attacco ischemico transitorio e sindrome coronarica acuta. In questa fase è stata raccolta anche l'anamnesi farmacologica, in particolare l'assunzione di terapia anti-ipertensiva, antiaggregante, ipolipemizzante e ipoglicemizzante.

Infine, è stata registrata l'anamnesi patologica prossima, eviscerando le caratteristiche dell'evento TEV: data, tipologia (idiopatico o secondario), sede (TVP arti inferiori prossimale o distale, EP isolata o combinata a TVP) e classificazione degli eventuali fattori di rischio (transitorio o persistente, maggiore o minore).

L'esame obiettivo ha previsto la misurazione della pressione arteriosa al tempo 0 e dopo 3 minuti, effettuando poi una media delle misurazioni così ottenute. L'ipertensione arteriosa è stata definita come il riscontro di una pressione sistolica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e/o una diastolica (PAD)  $\geq 90$  mmHg oppure l'assunzione di terapia anti-ipertensiva.

Durante la prima visita, in occasione dell'arruolamento, ogni paziente è stato sottoposto a prelievo venoso su vena antecubitale, consistente in una provetta da 2,5 mL con EDTA per l'emocromo con formula e una provetta da 5 mL per glicemia, profilo lipidico (colesterolo totale, HDL e trigliceridi), sodio, potassio, creatinina e proteina C reattiva.

Applicando la formula di Friedewald sono stati calcolati i valori di colesterolo LDL e la dislipidemia è stata quindi definita secondo i criteri ESC (colesterolo LDL  $\geq 115$  mg/dL o trattamento ipocolesterolemizzante in atto).

Il diabete è stato definito tale sulla base dell'anamnesi, compresa quella farmacologica, oppure a seguito del riscontro di glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dL.

Il filtrato glomerulare è stato stimato avvalendosi della formula CKD-EPI.

Inoltre, è stato raccolto un campione ematico da ogni paziente, conservato a  $-70^{\circ}\text{C}$ , in previsione di successive ulteriori analisi, come ad esempio il dosaggio dell'acido urico che è stato richiesto in un secondo momento.

Lo screening trombotico è risultato disponibile per 238 pazienti ed ha indagato l'eventuale presenza di deficit di proteina C, di proteina S e di antitrombina III, della mutazione G20210A della protrombina in omozigosi e eterozigosi, della mutazione del fattore V di Leiden in omozigosi o eterozigosi, della doppia eterozigosi per la mutazione della protrombina e del FV di Leiden e dell'iperomocisteinemia. In aggiunta è stata ricercata la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipina e antibeta2glicoproteina).

Il follow-up ha avuto una durata media di  $7,8 \pm 3,5$  anni. Questa tempistica è stata calcolata a partire dal momento del reclutamento per i pazienti che non assumevano terapia anticoagulante mentre, per i pazienti in terapia, il follow-up è stata stimato a partire dal momento della sospensione del trattamento stesso.

Il follow-up ha previsto dapprima una verifica della documentazione clinica di ogni paziente nei database informatici disponibili all'interno dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso. Successivamente, con cadenza semestrale ed in seguito annuale, i pazienti sono stati contattati telefonicamente per raccogliere informazioni in merito alle loro condizioni cliniche, in particolare riguardo allo sviluppo di recidive di TEV o altri eventi cardiovascolari quali sindrome coronarica acuta, ictus o attacco ischemico transitorio. Inoltre, sono stati verificati l'andamento della terapia anticoagulante, l'eventuale insorgenza di complicanze emorragiche (maggiori o minori) in grado di determinare la sospensione della terapia stessa e l'eventuale ripresa del trattamento per motivi non strettamente correlati alla malattia tromboembolica venosa. Infine, tali dati sono stati confrontati con la documentazione clinica disponibile, compresa quella reperibile attraverso i sistemi informatici ospedalieri.

### 3. Analisi statistica

Le variabili quantitative sono state espresse come media e deviazione standard (SD). Il confronto tra variabili quantitative per campioni indipendenti è stato effettuato con il T-Test per dati appaiati mentre le variabili categoriche sono state espresse con numero assoluto e percentuale e, per il confronto tra queste, è stato utilizzato il test del Chi Quadrato. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software JAMOV versione 2.2 per il confronto tra variabili e SPSS 28 per la regressione di COX e le curve di Kaplan-Meier.

Sono stati individuati otto potenziali predittori bio-umorali di rischio di recidiva TEV: età, sesso, uricemia, eGFR, natura idiopatica dell'evento, sede e fattori di rischio del primo evento TEV e terapia antiaggregante con ASA. Tali variabili sono state espresse in modo categorico: sesso, età  $\geq 0 < 50$  anni (soglia già utilizzata in score validati, ad esempio il DASH score), sede prossimale dell'evento trombotico (TVP prossimale e/o embolia polmonare VS TVP distale), carattere idiopatico o secondario dell'evento, fattori di rischio maggiori o minori, eGFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, 60-90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $> 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (ottenuta tramite la formula CKD-2009EPI) e uricemia  $\geq 0 < 4.38$  mg/dl. Quest'ultimo valore è stato individuato sulla base di un precedente studio<sup>186</sup> che aveva validato tale cut-off per distinguere tra soggetti ad alto e basso rischio di recidiva.

Quindi, l'analisi del rischio cumulativo di recidiva correlato ad ogni fattore è stata eseguita mediante il metodo Kaplan-Meier ed il log-rank test, considerando la significatività statistica per valori di  $p < 0.05$ . Successivamente, è stato utilizzato il modello di regressione di Cox per stimare l'Hazard Ratio (HR) di recidiva di TEV associato ad ogni predittore, sia in analisi univariata che multivariata, considerando anche in questo caso la significatività statistica per valori di  $p < 0.05$ . Infine, in quest'ultima analisi sia età che filtrato glomerulare sono state considerate come variabili continue.

## RISULTATI

### 1. Caratteristiche basali della popolazione

Lo studio prende in considerazione un totale di 285 pazienti con storia di tromboembolismo venoso, le cui caratteristiche basali sono riassunte in tabella XII. Per quanto concerne le caratteristiche demografiche della popolazione, l'età media è di  $56.7 \pm 15.0$  anni con distribuzione omogenea tra i sessi. L'indice di massa corporea medio è pari a  $26.8 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup>. Il 14% dei pazienti è fumatore, mentre il 12.6% consuma abitualmente almeno tre bicchieri di alcol al giorno.

Per quanto riguarda l'anamnesi, la maggior parte dei pazienti (76.1%) è affetta da ipertensione arteriosa ma soltanto la metà di essi assume terapia antiipertensiva. Il 19% dei pazienti presenta una diagnosi di diabete mellito ed il 34% rientra nel quadro di sindrome metabolica, invece il 3.9% soffre di gotta. Una quota di pazienti pari all'8.8% ha sperimentato almeno un evento di natura cardiovascolare: in particolare, si sono registrati 14 casi di sindrome coronarica acuta (4.9%) e 17 casi di ictus ischemico cerebrale (6%). Oltre alla già citata terapia antiipertensiva intrapresa da meno del 40% dei pazienti, altri farmaci frequentemente prescritti nella popolazione sono le statine (14.7%) e l'acido acetilsalicilico (13.7%).

Gli esami ematochimici al reclutamento hanno evidenziato dei valori di creatinina media pari a  $0.9 \pm 0.4$  mg/dL e dei valori di acido urico medio di  $5.1 \pm 1.4$  mg/dL.

Infine, relativamente al primo evento tromboembolico venoso, questo è occorso ad un'età media di  $52.6 \pm 14.8$  anni, con incidenza pressoché sovrapponibile di eventi di natura idiopatica (49.8%) e secondaria (50.2%). In ordine di frequenza, le sedi colpite sono rappresentate da TVP prossimale degli arti inferiori (39.6%), TVP distale (27.4%), embolia polmonare (17.9%). Nel 15,1% dei casi è stata osservata un'associazione tra EP e TVP, la quale si è manifestata nell'11.6% dei casi a livello prossimale e nel 3.5% a livello distale. Tra gli eventi TEV di natura secondaria, il 24.6% è ascrivibile a fattori di rischio transitori maggiori, il 22.8% a fattori di rischio transitori minori ed il 2.8% a fattori di rischio non noti.

<b>CARATTERISTICHE BASALI</b>	<b>N = 285 PAZIENTI</b>
<b>Caratteristiche demografiche</b>	
Età al reclutamento [anni], media (DS)	56.7 (15.0)
Sesso maschile, n. (%)	143 (50.2)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], media (DS)	26.8 (4.8)
Fumo, n. (%)	40 (14.0)
Alcol, n. (%)	36 (12.6)
<b>Anamnesi</b>	
Ipertensione arteriosa, n. (%)	217 (76.1)
Diabete mellito, n. (%)	19 (6.7)
Sindrome metabolica, n. (%)	97 (34.0)
Gotta, n. (%)	9 (3.9)
Storia di $\geq 1$ evento cardiovascolare, n. (%)	25 (8.8)
Storia di SCA, n. (%)	14 (4.9)
Storia di ictus/TIA, n. (%)	17 (6.0)
Terapia antiipertensiva, n. (%)	111 (39)
Terapia con ASA, n. (%)	39 (13.7)
Terapia con statine, n. (%)	42 (14.7)
<b>Esami ematochimici</b>	
Globuli bianchi [mm <sup>3</sup> ], media (DS)	7417 (12442)
Piastrine [mm <sup>3</sup> ], media (DS)	256859 (69389)
Emoglobina [g/dL], media (DS)	14.2 (1.9)
Creatinina [mg/dL], media (DS)	0.9 (0.4)
eGFR [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ], media (DS)	86.8 (18.6)
IRC stadio 1 (>90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	140 (49.1)
IRC stadio 2 (60-90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	130 (45.6)
IRC stadio 3 (<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	15 (5.3)
Colesterolo totale [mg/dL], media (DS)	204 (39.7)
Colesterolo HDL [mg/dL], media (DS)	59 (15.4)
Colesterolo LDL [mg/dL], media (DS)	123 (35.7)
Trigliceridi [mg/dL], media (DS)	109.0 (58.4)
PCR [mg/dL], media (DS)	0.6 (4.5)
Acido urico [mg/dL], media (DS)	5.1 (1.4)
<b>Caratteristiche primo evento TEV</b>	
Età [anni], media (DS)	52.6 (14.8)
Tipologia evento	
Idiopatico, n. (%)	142 (49.8)
Secondario, n. (%)	143 (50.2)
Sede evento	
TVP prossimale, n. (%)	113 (39.6)
TVP distale, n. (%)	78 (27.4)
EP, n. (%)	51 (17.9)
TVP prossimale + EP, n. (%)	33 (11.6)
TVP distale + EP, n. (%)	10 (3.5)
Fattori di rischio	
Transitori maggiori, n. (%)	70 (24.6)
Transitori minori, n. (%)	65 (22.8)
Non noti	8 (2.8)

**Tabella XII.** Caratteristiche basali della popolazione.

## 2. Follow-up clinico e recidiva di malattia tromboembolica venosa

Il follow-up della popolazione è durato in media  $7.8 \pm 3.5$  anni, durante i quali si sono verificati 32 decessi (11.2%) e 68 nuovi episodi TEV (23.9%). Dei nuovi casi esaminati, 26 (38.2%) sono classificati come TVP prossimali, 13 (19.1%) come TVP distali, 6 (8.8%) come embolie polmonari, 11 (16.2%) come associazione di EP e TVP prossimale, 3 (4.4%) come associazione di EP e TVP distale. Dei 68 casi, 52 (76.5%) sono stati classificati come recidive di natura idiopatica, mentre in 16 (23.5%) casi è stato possibile identificare un fattore di rischio, classificando così l'episodio come secondario. Tra le recidive secondarie, 4 (26.7%) sono attribuibili a fattori di rischio transitori maggiori, 8 (53.3%) a fattori di rischio transitori minori, 1 (6.7%) a fattore persistente maggiore, 1 (6.7%) a fattore di rischio persistente minore e 2 (13.3%) a fattori di rischio non noti.

La tabella XIII riporta il confronto tra le caratteristiche della popolazione che ha sviluppato una recidiva rispetto al gruppo che non ha sperimentato nuovi eventi TEV. Nell'analisi delle caratteristiche demografiche, il sesso ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, con una prevalenza del sesso maschile nelle recidive ( $p=0.006$ ). Per quanto riguarda l'anamnesi, soltanto l'ipertensione arteriosa ( $p=0.042$ ), la sindrome metabolica ( $p=0.044$ ) e la terapia con acido acetilsalicilico ( $p=0.011$ ) sono risultate statisticamente significative nei due gruppi. Tra i parametri biochimici, sono emerse differenze nei livelli di globuli bianchi ( $p=0.032$ ), emoglobina ( $p=0.011$ ), acido urico ( $p=0.004$ ), creatinina ( $p=0.002$ ) e funzionalità renale calcolata mediante l'equazione CKD-EPI ( $p=0.028$ ). Invece, i livelli piastrine, PCR e l'assetto lipidico non risultano clinicamente rilevanti ai fini della recidiva. Infine, relativamente alle caratteristiche del primo episodio di tromboembolismo venoso, sono emerse differenze per quanto riguarda il carattere idiopatico dell'evento ( $p=0.005$ ), mentre all'interno delle forme secondarie i fattori di rischio transitori minori si sono rivelati maggiormente associati al rischio di recidiva ( $p=0.031$ ). Anche la sede del primo evento TEV contribuisce significativamente alla recidiva, che si è verificata con maggior frequenza nella percentuale di pazienti con TVP distale degli arti inferiori ( $p=0.039$ ) oppure TVP prossimale associata a embolia polmonare ( $p=0.002$ ).

	Recidiva TEV (n = 68)	No Recidiva TEV (n = 217)	p
<b>Caratteristiche demografiche</b>			
Età al reclutamento [anni], media (DS)	58.5 (12.2)	56.5 (15.3)	0.324
Sesso maschile, n. (%)	44 (64.7)	99 (45.6)	<b>0.006</b>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], media (DS)	27.7 (4.5)	26.7 (4.4)	0.096
Fumo, n. (%)	8 (11.8)	32 (14.7)	0.092
Alcol, n. (%)	11 (16.2)	25 (11.5)	0.102
<b>Anamnesi</b>			
Ipertensione arteriosa, n. (%)	58 (85.3)	159 (73.3)	<b>0.042</b>
Diabete mellito, n. (%)	2 (2.9)	17 (7.8)	0.158
Sindrome metabolica, n. (%)	30 (44.1)	67 (30.9)	<b>0.044</b>
Gotta, n. (%)	1 (1.5)	8 (3.7)	0.355
Storia di ≥1 evento cardiovascolare, n. (%)	5 (7.4)	20 (9.2)	0.635
Storia di SCA, n. (%)	2 (2.9)	12 (5.5)	0.389
Storia di ictus/TIA, n. (%)	3 (4.4)	14 (6.5)	0.535
Terapia antiipertensiva, n. (%)	22 (32.4)	92 (42.4)	0.140
Terapia con ASA, n. (%)	3 (4.4)	36 (16.6)	<b>0.011</b>
Terapia con statine, n. (%)	7 (10.3)	35 (16.1)	0.236
<b>Esami ematochimici</b>			
Globuli bianchi [mm <sup>3</sup> ], media (DS)	10208 (25301)	6495 (1688)	<b>0.032</b>
Piastrine [mm <sup>3</sup> ], media (DS)	246368 (58362)	261889 (70198)	0.100
Emoglobina [g/dL], media (DS)	14.7 (1.5)	14.1 (1.6)	<b>0.011</b>
Creatinina [mg/dL], media (DS)	1.0 (0.6)	0.85 (0.2)	<b>0.002</b>
eGFR [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ], media (DS)	82.8 (19.1)	88.6 (17.2)	<b>0.028</b>
IRC stadio 1 (>90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	29 (42.6)	111 (51.2)	0.221
IRC stadio 2 (60-90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	32 (47.1)	98 (45.2)	0.784
IRC stadio 3 (<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	7 (10.3)	8 (3.7)	<b>0.033</b>
Colesterolo totale [mg/dL], media (DS)	206.7 (33.6)	205.1 (38.5)	0.746
Colesterolo HDL [mg/dL], media (DS)	57.7 (12.9)	59.8 (15.6)	0.327
Colesterolo LDL [mg/dL], media (DS)	127.1 (31.3)	123.0 (36.1)	0.410
Trigliceridi [mg/dL], media (DS)	109.8 (43.7)	108.9 (62.5)	0.916
PCR [mg/dL], media (DS)	0.42 (0.77)	0.59 (5.1)	0.790
Acido urico [mg/dL], media (DS)	5.5 (1.3)	4.9 (1.3)	<b>0.004</b>
<b>Caratteristiche primo evento TEV</b>			
Età [anni], media (DS)	54.0 (12.8)	52.6 (15.0)	0.475
Tipologia evento			
Idiopatico, n. (%)	44 (64.7)	98 (45.2)	<b>0.005</b>
Secondario, n. (%)	24 (35.3)	119 (54.8)	<b>0.005</b>
Sede evento			
TVP prossimale, n. (%)	30 (44.1)	83 (38.2)	0.388
TVP distale, n. (%)	12 (17.6)	66 (30.4)	<b>0.039</b>
EP, n. (%)	9 (13.2)	42 (19.4)	0.251
TVP prossimale + EP, n. (%)	15 (22.1)	18 (8.3)	<b>0.002</b>
TVP distale + EP, n. (%)	2 (2.9)	8 (3.7)	0.771
Fattori di rischio			
Transitori maggiori, n. (%)	14 (20.6)	56 (25.8)	0.383
Transitori minori, n. (%)	9 (12.0)	56 (25.8)	<b>0.031</b>

**Tabella XIII.** Confronto tra le caratteristiche dei pazienti che hanno sviluppato recidiva rispetto a quelli senza recidiva.

La tabella XIV riassume la stima dell'Hazard Ratio (HR) di recidiva di tromboembolismo venoso in relazione a quei fattori di rischio che, considerati singolarmente, risultano associati a un aumentato rischio di recidiva. Tra questi fattori si includono il sesso, il filtrato glomerulare, l'uricemia, la terapia con ASA, la natura idiopatica e la sede prossimale della TVP con embolia polmonare. Tuttavia, dall'analisi multivariata emerge che solo l'uricemia, l'utilizzo di cardioaspirina, la tipologia idiopatica dell'evento e la sede prossimale di TVP associata a EP si confermano significativamente associate al rischio di recidiva di eventi TEV.

Fattori di rischio	Univariata				Multivariata			
	HR	95% intervallo di confidenza		p	HR	95% intervallo di confidenza		P
		inferiore	superiore			inferiore	superiore	
Età	1.010	0.994	1.027	0.216	1.001	0.978	1.025	0.925
Sesso Maschile	1.999	1.215	3.289	<b>0.006</b>	1.007	0.535	1.895	0.982
TEV idiopatico	1.968	1.196	3.236	<b>0.008</b>	2.104	1.198	3.694	<b>0.010</b>
TVP prossimali + EP	2.804	1.577	4.986	<b>&lt;0.001</b>	1.996	1.001	3.979	<b>0.050</b>
CKD_2009EPI	0.895	0.970	0.995	<b>0.005</b>	0.994	0.975	1.014	0.568
Uricemia mg/dl	1.333	1.106	1.608	<b>0.003</b>	1.420	1.117	1.806	<b>0.004</b>
ASA	0.253	0.079	0.805	<b>0.020</b>	0,191	0.059	0.619	<b>0.006</b>

*Tabella XIV. Hazard Ratio (HR) per recidiva di TEV secondo i fattori di rischio.*

L'assunzione di ASA si conferma protettiva anche all'analisi multivariata, pertanto è stata analizzata nello specifico questa variabile: dei 39 pazienti che al momento dell'arruolamento erano in terapia con acido acetilsalicilico, soltanto 3 (7.7%) hanno sviluppato un secondo evento TEV nel corso del follow-up. La tabella XV riassume le caratteristiche proprie di questi tre soggetti.

	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3
Età al reclutamento	64	65	72
Sesso	Maschile	Maschile	Maschile
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.87	32.53	27.15
Fumo	Ex fumatore	No	Ex fumatore
Alcol	>3 bicchieri/die	<3 bicchieri/die	<3 bicchieri/die
Iperensione arteriosa	Si	Si	Si
Diabete mellito	No	No	No
Sindrome metabolica	No	Si	Si
Storia di $\geq 1$ evento cardiovascolare	No	Si	No
IRC stadio	1	3	2
Acido urico (mg/dL)	8.40	9.08	6.22
Età primo evento TEV	62	63	71
Sede primo evento TEV	TVP prossimale	EP + TVP prossimale	TVP prossimale
Tipo primo evento TEV	Idiopatico	Secondario	Secondario
Fattore di rischio primo evento TEV	Nessuno	Transitorio minore: ricovero per polmonite	Transitorio maggiore: intervento di artroprotesi d'anca destra
Tipo di trombofilia	V Leiden eterozigosi	Deficit proteina S	Ipermocisteinemia
Intervallo recidiva (mesi)	36	28	80
Sede recidiva	TVP prossimale	Embolia polmonare	EP + TVP prossimale
Tipo recidiva	Secondaria	Secondaria	Idiopatica
Fattore di rischio recidiva	Transitorio minore: distorsione di caviglia destra a seguito di caduta	Persistente minore: OSAS + poliglobulia secondaria	Nessuno, concomitante diagnosi di scompenso cardiaco

*Tabella XV. Caratteristiche dei pazienti che hanno avuto una recidiva di evento TEV in terapia con ASA.*

### 3. Analisi del rischio di recidiva dei pazienti con primo episodio TEV idiopatico

La tabella XVI presenta un'analisi comparativa delle caratteristiche della popolazione con un primo evento TEV di natura idiopatica che ha sviluppato una recidiva rispetto al gruppo che non ha sperimentato nuovi eventi tromboembolici venosi.

Per quanto riguarda l'anamnesi, solo la terapia con acido acetilsalicilico ( $p=0.005$ ) ha mostrato significatività statistica tra i gruppi. Tra i parametri bioumorali, sono state riscontrate differenze significative nei livelli di acido urico ( $p=0.020$ ) e creatinina ( $p=0.028$ ). Al contrario, i livelli di globuli bianchi, piastrine, emoglobina, PCR, il profilo lipidico ed il filtrato glomerulare non hanno mostrato rilevanza clinica per quanto riguarda il rischio di recidiva. Relativamente al primo evento TEV, la combinazione di embolia polmonare e TVP prossimale presenta maggior rischio di recidiva ( $p=0.002$ ).

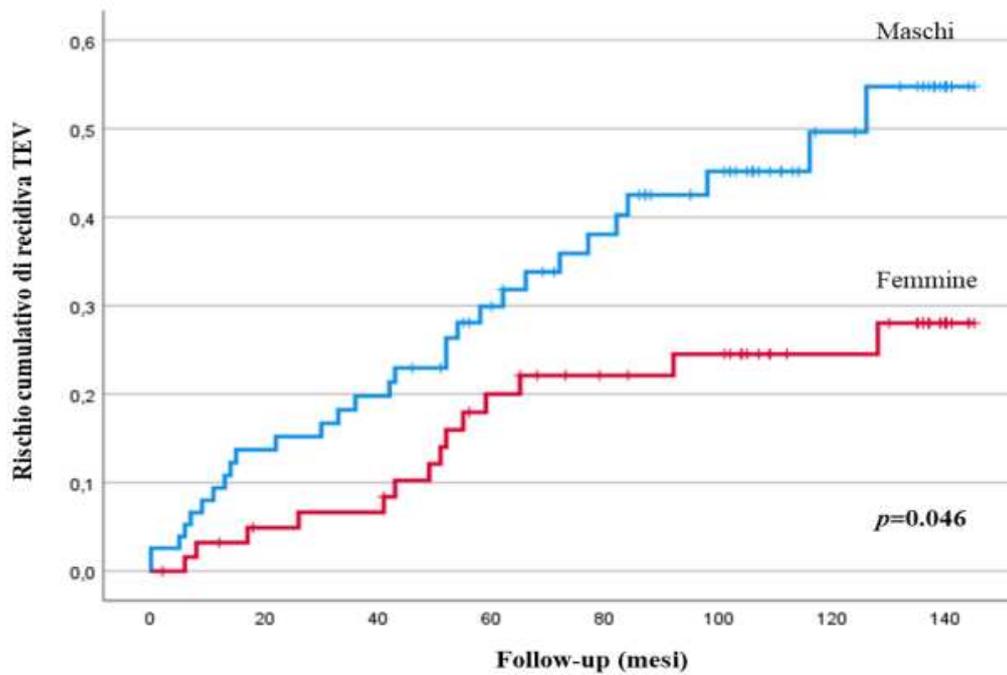
	Recidiva TEV (n = 44)	No Recidiva TEV (n = 98)	<i>p</i>
<b>Caratteristiche demografiche</b>			
Età al reclutamento [anni], media (DS)	57.3 (11.9)	56.7 (15.8)	0.798
Sesso maschile, n. (%)	29 (65.9)	48 (49.0)	0.061
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], media (DS)	27.9 (4.9)	26.7 (4.1)	0.148
Fumo, n. (%)	4 (9.1)	18 (18.4)	0.340
Alcol, n. (%)	7 (15.9)	8 (8.2)	0.175
<b>Anamnesi</b>			
Ipertensione arteriosa, n. (%)	37 (84.1)	77 (78.6)	0.445
Diabete mellito, n. (%)	2 (4.5)	6 (6.1)	0.706
Sindrome metabolica, n. (%)	19 (43.2)	30 (30.1)	0.145
Gotta, n. (%)	1 (2.3)	3 (3.1)	0.702
Storia di $\geq 1$ evento cardiovascolare, n. (%)	3 (6.8)	9 (9.1)	0.639
Storia di SCA, n. (%)	1 (2.3)	3 (3.1)	0.793
Storia di ictus/TIA, n. (%)	2 (4.5)	7 (7.1)	0.557
Terapia antiipertensiva, n. (%)	13 (29.5)	45 (45.9)	0.066
Terapia con ASA, n. (%)	1 (2.3)	20 (20.4)	<b>0.005</b>
Terapia con statine, n. (%)	3 (6.8)	19 (19.4)	0.056
<b>Esami ematochimici</b>			
Globuli bianchi [mm <sup>3</sup> ], media (DS)	12258 (31365)	6553 (1811)	0.074
Piastrine [mm <sup>3</sup> ], media (DS)	247864 (66082)	253571 (57871)	0.604
Emoglobina [g/dL], media (DS)	14.6 (1.6)	14.2 (1.2)	0.085
Creatinina [mg/dL], media (DS)	1.1 (0.8)	0.9 (0.3)	<b>0.028</b>
eGFR [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ], media (DS)	81.7 (21.0)	88.2 (17.7)	0.059
IRC stadio 1 (>90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	19 (43.2)	45 (45.9)	0.762
IRC stadio 2 (60-90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	20 (45.5)	49 (50.5)	0.616
IRC stadio 3 (<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	5 (11.7)	4 (4.1)	0.100

Colesterolo totale [mg/dL], media (DS)	205.5 (35.6)	205.5 (40.2)	0.999
Colesterolo HDL [mg/dL], media (DS)	57.3 (12.2)	61.8 (16.5)	0.112
Colesterolo LDL [mg/dL], media (DS)	127.3 (32.6)	123.1 (37.0)	0.524
Trigliceridi [mg/dL], media (DS)	104.4 (39.6)	102.9 (53.2)	0.863
PCR [mg/dL], media (DS)	0.5 (0.9)	1.0 (7.6)	0.662
Acido urico [mg/dL], media (DS)	5.3 (1.3)	4.7 (1.2)	<b>0.020</b>
<b>Caratteristiche primo evento TEV</b>			
Età [anni], media (DS)	53.2 (13.1)	52.9 (16.4)	0.932
Sede evento			
TVP prossimale, n. (%)	20 (45.5)	45 (45.9)	0.959
TVP distale, n. (%)	7 (15.9)	29 (29.6)	0.083
EP, n. (%)	6 (13.6)	16 (16.3)	0.682
TVP prossimale + EP, n. (%)	10 (22.7)	5 (5.1)	<b>0.002</b>
TVP distale + EP, n. (%)	1 (2.3)	3 (3.1)	0.793

**Tabella XVI.** Confronto tra le caratteristiche dei pazienti con primo evento TEV idiopatico che hanno sviluppato recidiva rispetto a quelli senza recidiva.

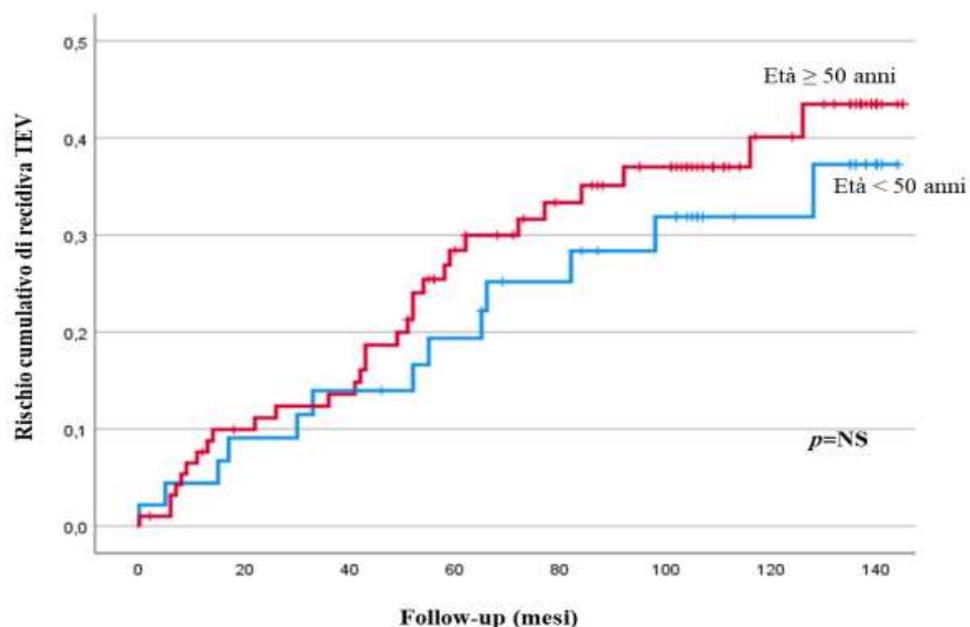
Esaminando i pazienti con primo episodio di tromboembolismo venoso idiopatico, al fine di indagare il legame tra il rischio di recidiva e variabili che sono state prese in considerazione nella popolazione generale quali sesso, età, funzionalità renale, uricemia, sede del primo evento e utilizzo di terapia antiaggregante e con statine, si è proceduto con l'analisi di ciascun fattore singolarmente.

La popolazione in studio è stata suddivisa sulla base del sesso per analizzare se tale variabile incidesse sul rischio di recidiva. In accordo con la letteratura, è stato osservato un numero maggiore di eventi nel sesso maschile, con 29 recidive su 78 pazienti (37,2%), rispetto al sesso femminile, dove sono state rilevate 14 recidive su 64 pazienti (21,9%). L'analisi delle curve di sopravvivenza ha mostrato una differenza statisticamente significativa ( $p = 0.046$ ).



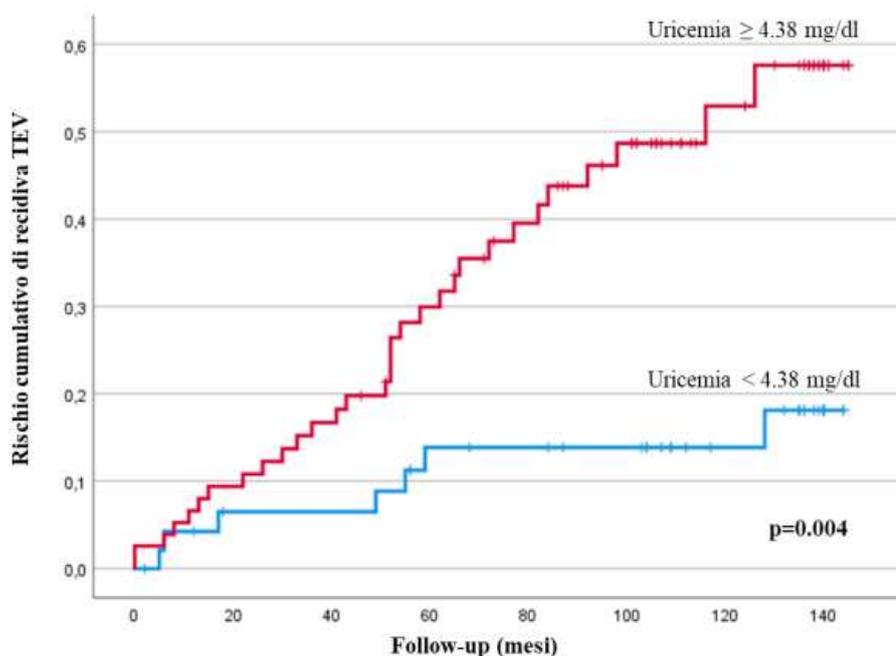
**Figura 14.** Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV secondo il sesso.

Per esaminare la relazione tra l'età al momento del reclutamento e il rischio di recidiva, la popolazione è stata suddivisa in due gruppi sulla base del valore di 50 anni. Il gruppo con andamento clinico peggiore è risultato essere quello di soggetti con età superiore a 50 anni, dove si sono verificate 30 recidive su 96 pazienti (31.3%), mentre il gruppo di soggetti con età inferiore a 50 anni ha presentato 13 recidive su 46 individui (28.3%). Tuttavia, la differenza tra i rischi associati ai due gruppi non è risultata significativa dal punto di vista statistico.



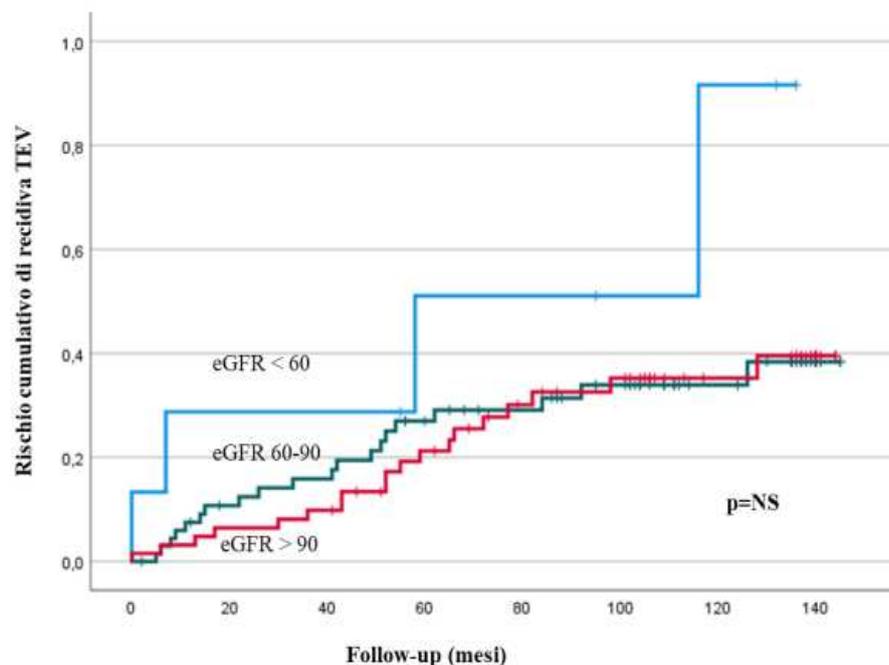
**Figura 15.** Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV in base all'età.

Per studiare il rapporto tra i valori ematici di acido urico ed il rischio di recidiva, la popolazione è stata suddivisa in due gruppi sulla base del cut-off pari a 4.38 mg/dL. Nel gruppo con uricemia superiore al cut-off si sono verificate 31 recidive su 78 pazienti (39.7%), invece nel gruppo con uricemia inferiore a tale valore sono state registrate soltanto 7 recidive su 49 pazienti (14.3%). Questa differenza è risultata statisticamente significativa ( $p=0.004$ ).



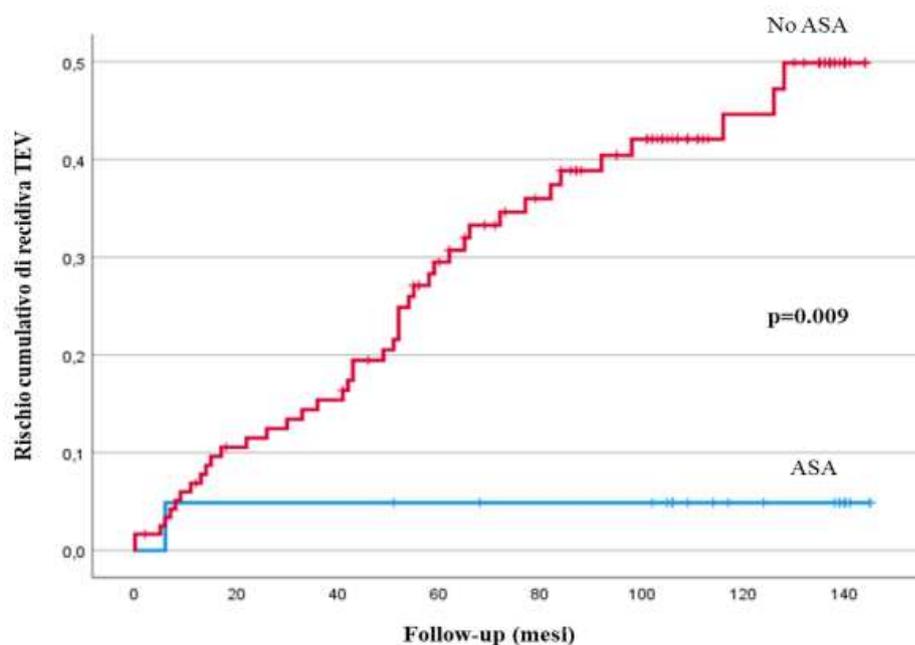
**Figura 16.** *Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV secondo l'uricemia.*

Il rapporto tra funzionalità renale, espressa come filtrato glomerulare (eGFR), ed il rischio di recidiva è stato indagato suddividendo la popolazione in esame in tre gruppi:  $eGFR \geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, eGFR compresa tra 60 e 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e infine  $eGFR < 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Nel primo gruppo le recidive sono state 19 su 64 pazienti (29.7%), nel secondo gruppo sono state 20 su 70 pazienti (28.6%), mentre nel terzo gruppo sono state 4 su 8 pazienti (50%). La differenza tra i gruppi è risultata non significativa ai fini statistici.



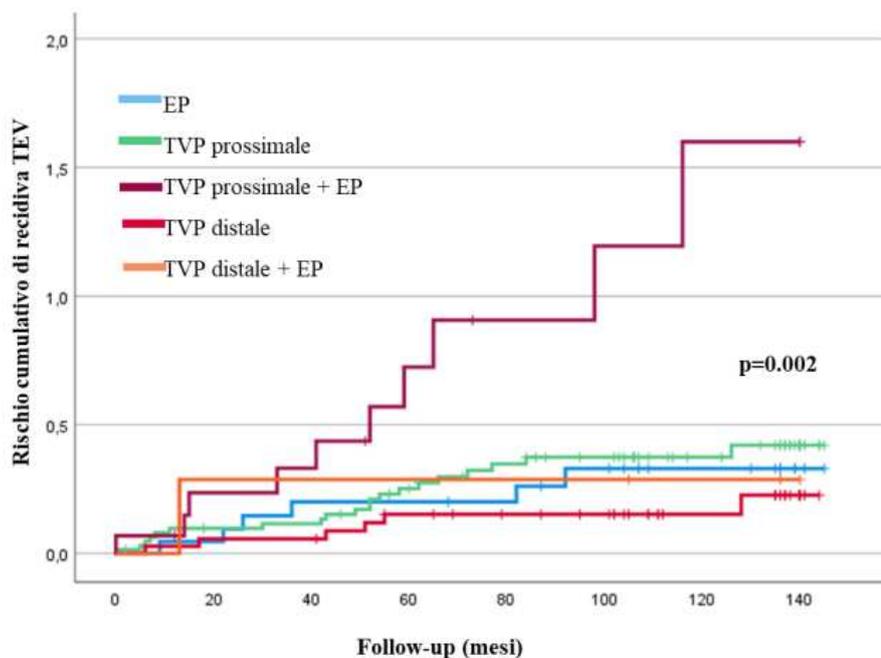
**Figura 17.** *Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV in base alla categoria di funzionalità renale.*

Il rischio di recidiva in relazione alla terapia con acido acetilsalicilico è risultato significativamente ridotto ( $p=0.009$ ). Infatti, nei 20 pazienti che assumevano ASA è stata conteggiata una sola recidiva (5%), invece nella controparte che non ne faceva uso le recidive sono state 42 su 121 pazienti (34.7%).



**Figura 18.** *Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV in relazione alla terapia con ASA.*

Infine, la relazione tra la sede del primo episodio TEV ed il rischio di recidiva è stata studiata separatamente per le varie sedi. La differenza statisticamente significativa ( $p=0.002$ ) è stata osservata per l'associazione di embolia polmonare combinata con TVP prossimale, con un totale di 37 recidive su 106 pazienti (34.9%).



**Figura 19.** Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV in base alla sede del primo evento.

La tabella XVII riporta la stima dell'Hazard Ratio di recidiva di eventi TEV sulla base di tutti i fattori di rischio precedentemente considerati. Nell'analisi univariata soltanto la funzionalità renale, l'uricemia e l'uso di ASA sono risultate variabili statisticamente associate al rischio di recidiva. Invece, alla multivariata la sola terapia con ASA si è confermata statisticamente rilevante ai fini della recidiva.

Fattori di rischio	Univariata				Multivariata			
	HR	95% intervallo di confidenza		<i>p</i>	HR	95% intervallo di confidenza		<i>p</i>
		inferiore	superiore			inferiore	superiore	
Età	1.005	0.985	1.025	0.639	0.988	0.958	1.018	0.411
Sesso Maschile	1.790	0.958	3.342	0.068	1.092	0.470	2.537	0.837
TVP prossimali + EP	1.900	0.879	4.423	0.100	2.240	0.857	5.852	0.100
CKD_2009EPI	0.981	0.967	0.996	<b>0.013</b>	0.989	0.967	1.012	0.338
Uricemia mg/dl	1.331	1.046	1.694	<b>0.020</b>	1.332	0.973	1.825	0.074
ASA	0.109	0.015	0.795	<b>0.029</b>	0.095	0.013	0.703	<b>0.021</b>

*Tabella XVII. Hazard Ratio per recidiva di eventi TEV idiopatici secondo i fattori di rischio.*

#### 4. Analisi del rischio di recidiva dei pazienti con primo episodio TEV secondario

La tabella XVIII offre un'analisi comparativa delle caratteristiche della popolazione con un primo evento TEV di natura secondaria che ha sviluppato una recidiva rispetto al gruppo che non ha avuto nuovi eventi tromboembolici venosi.

Nell'esame delle caratteristiche demografiche, è stata rilevata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'abitudine al fumo, con una prevalenza di recidiva nei soggetti fumatori ( $p=0.039$ ).

Tra i parametri biochimici, soltanto l'acido urico ( $p=0.021$ ) ha dimostrato significatività statistica. Al contrario, i livelli di globuli bianchi, piastrine, emoglobina, PCR, creatinina, il profilo lipidico ed il filtrato glomerulare non hanno mostrato rilevanza clinica per quanto riguarda la recidiva.

Invece, la sede dell'evento così come i fattori di rischio non incidono significativamente sul rischio di recidiva.

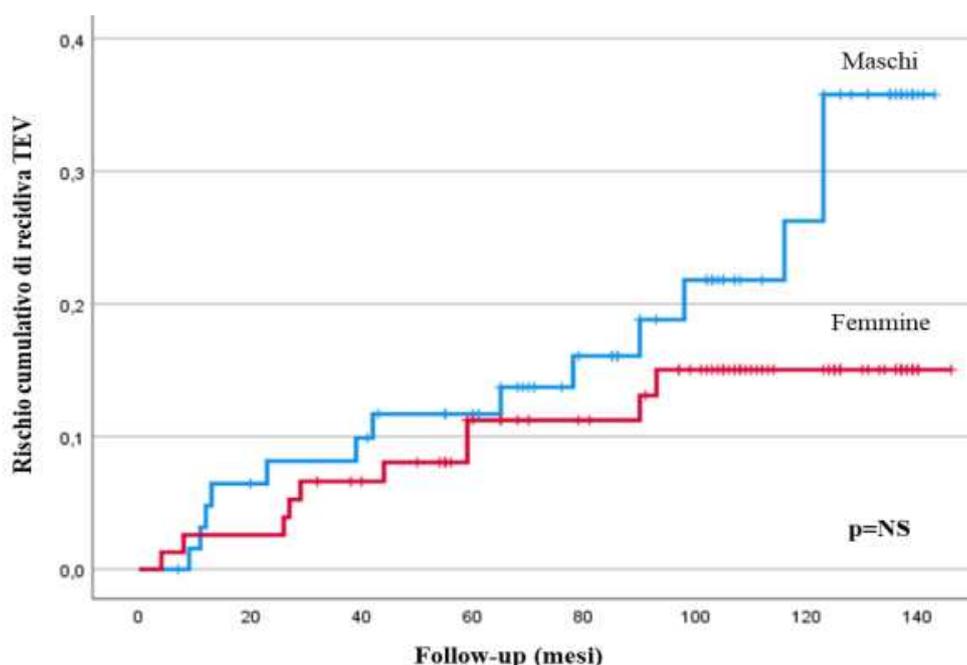
	Recidiva TEV (n = 24)	No Recidiva TEV (n = 119)	<i>p</i>
<b>Caratteristiche demografiche</b>			
Età al reclutamento [anni], media (DS)	60.6 (12.6)	56.3 (14.9)	0.194
Sesso maschile, n. (%)	15 (62.5)	51 (42.9)	0.078
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], media (DS)	27.5 (3.7)	26.7 (4.7)	0.427
Fumo, n. (%)	4 (16.7)	14 (11.8)	<b>0.039</b>
Alcol, n. (%)	4 (16.7)	17 (14.3)	0.598
<b>Anamnesi</b>			
Ipertensione arteriosa, n. (%)	21 (87.5)	82 (68.9)	0.064
Diabete mellito, n. (%)	0 (0)	11 (9.2)	0.121
Sindrome metabolica, n. (%)	11 (45.8)	37 (31.1)	0.163
Gotta, n. (%)	0 (0)	5 (4.2)	0.349
Storia di ≥1 evento cardiovascolare, n. (%)	2 (8.3)	11 (9.2)	0.887
Storia di SCA, n. (%)	1 (4.2)	9 (7.6)	0.552
Storia di ictus/TIA, n. (%)	1 (4.2)	6 (5.0)	0.739
Terapia antiipertensiva, n. (%)	9 (37.5)	47 (39.5)	0.855
Terapia con ASA, n. (%)	1 (4.2)	16 (13.4)	0.491
Terapia con statine, n. (%)	4 (16.7)	16 (13.4)	0.678
<b>Esami ematochimici</b>			
Globuli bianchi [mm <sup>3</sup> ], media (DS)	6449 (1648)	6446 (1585)	0.994
Piastrine [mm <sup>3</sup> ], media (DS)	243625 (41784)	268739 (78501)	0.130
Emoglobina [g/dL], media (DS)	14.8 (1.5)	14.1 (1.8)	0.073
Creatinina [mg/dL], media (DS)	0.9 (0.2)	0.8 (0.2)	0.091
eGFR [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ], media (DS)	84.8 (15.1)	89.0 (16.8)	0.265
IRC stadio 1 (>90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	10 (41.7)	66 (55.5)	0.217
IRC stadio 2 (60-90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	12 (50.0)	49 (41.2)	0.425
IRC stadio 3 (<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	2 (8.3)	4 (3.4)	0.268

Colesterolo totale [mg/dL], media (DS)	209 (30.0)	205 (37.2)	0.592
Colesterolo HDL [mg/dL], media (DS)	58.5 (14.4)	58.1 (14.6)	0.911
Colesterolo LDL [mg/dL], media (DS)	127 (29.6)	123 (35.6)	0.634
Trigliceridi [mg/dL], media (DS)	120 (49.8)	114 (69.2)	0.707
PCR [mg/dL], media (DS)	0.2 (0.2)	0.2 (0.2)	0.996
Acido urico [mg/dL], media (DS)	5.9 (1.4)	5.1 (1.3)	<b>0.021</b>
<b>Caratteristiche primo evento TEV</b>			
Età [anni], media (DS)	55.6 (12.4)	52.3 (13.8)	0.281
Sede evento			
TVP prossimale, n. (%)	10 (41.7)	38 (31.9)	0.357
TVP distale, n. (%)	5 (20.1)	37 (31.1)	0.314
EP, n. (%)	3 (12.5)	26 (21.8)	0.299
TVP prossimale + EP, n. (%)	5 (20.8)	13 (10.9)	0.182
TVP distale + EP, n. (%)	1 (4.2)	5 (4.2)	0.994
Fattori di rischio			
Transitori maggiori, n. (%)	14 (58.3)	56 (47.1)	0.313
Transitori minori, n. (%)	9 (37.5)	56 (47.1)	0.391
Non noti	1 (4.2)	7 (5.9)	0.025

**Tabella XVIII.** Confronto tra le caratteristiche dei pazienti con primo evento TEV secondario che hanno sviluppato recidiva rispetto a quelli senza recidiva.

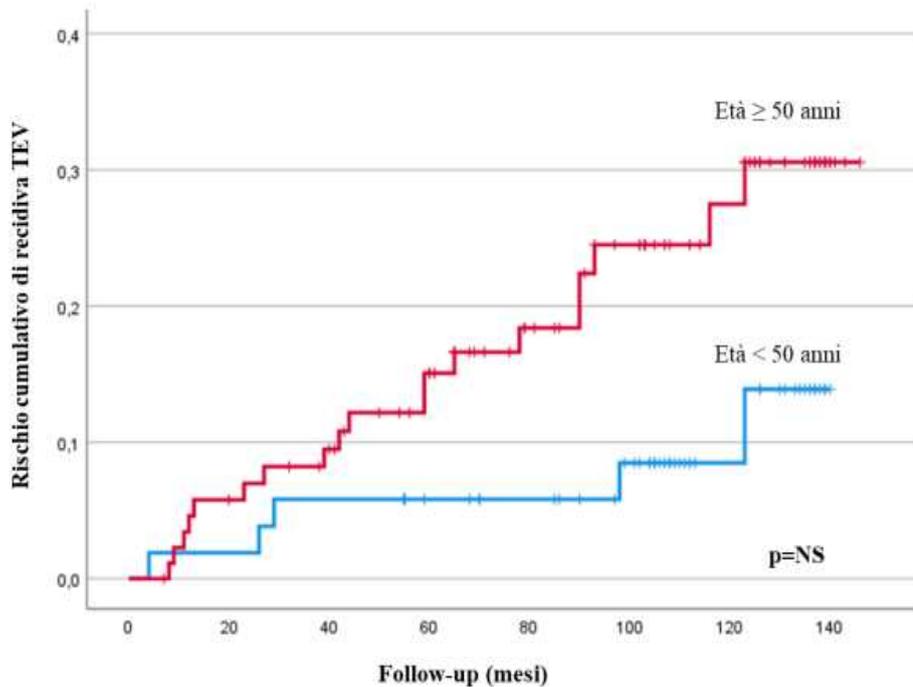
Anche per la popolazione con primo evento TEV di tipo secondario sono state analizzate le curve di sopravvivenza al fine di valutare la relazione tra il rischio di recidiva e ciascuna delle variabili osservate nell'analisi precedente.

Inizialmente, la popolazione è stata suddivisa sulla base del sesso, che non si è rivelato statisticamente significativo nel contribuire al rischio di recidiva di eventi TEV ( $p=0.146$ ).



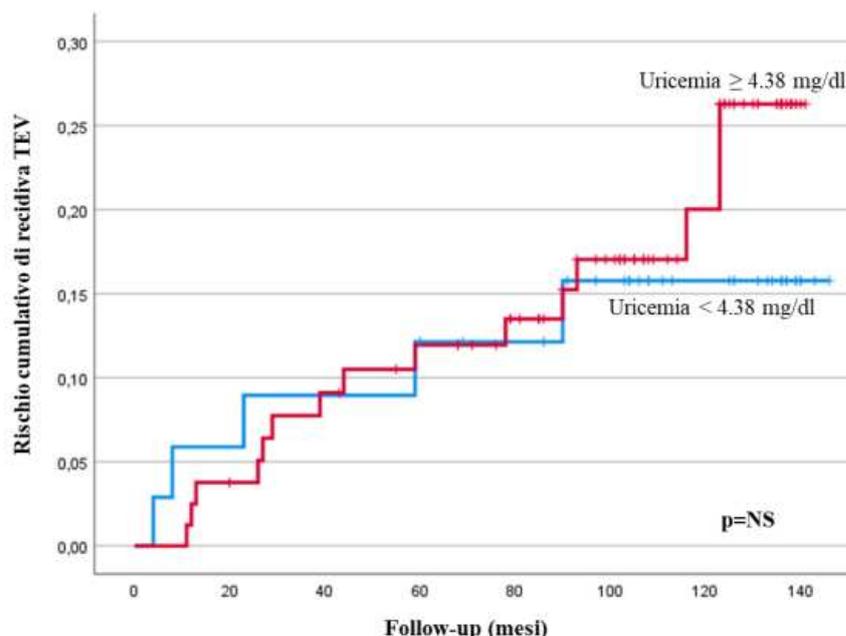
**Figura 20.** Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV in base al sesso.

Analizzando la relazione tra l'età al reclutamento ed il rischio di recidiva, è stata nuovamente suddivisa la popolazione secondo il cut-off rappresentato dai 50 anni ed anche in questo caso la variabile si è rivelata non significativa ( $p=0.061$ ): nei soggetti con età inferiore ai 50 anni si sono verificate 5 recidive su 53 pazienti (9.4%), mentre in quelli con età superiore ai 50 anni ci sono state 19 recidive su 90 pazienti (21.1%).



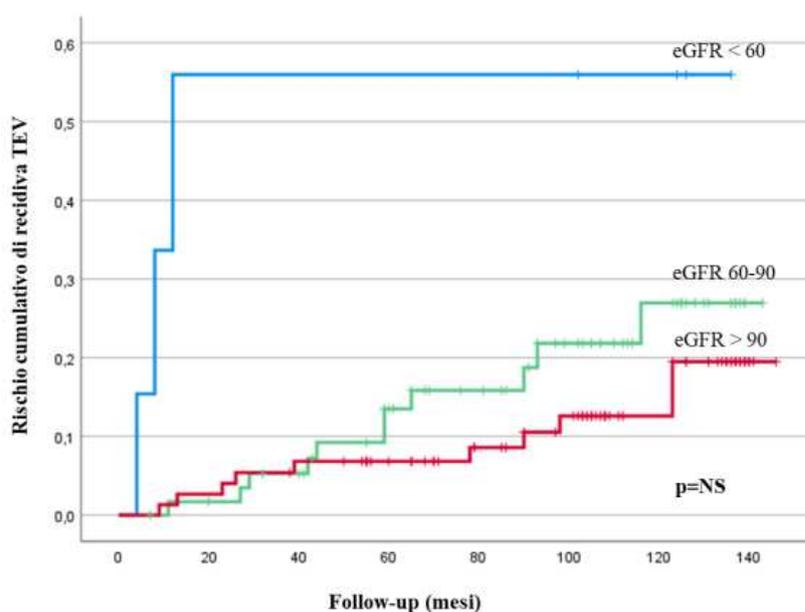
**Figura 21.** Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV in base all'età.

Per valutare la relazione tra uricemia e rischio di recidiva, la popolazione è stata suddivisa sulla base del cut-off di 4.38 mg/dL: nel gruppo con valori superiori a tale limite sono occorse 15 recidive su 81 pazienti (18.5%), mentre nel gruppo con valori inferiori sono state registrate 5 recidive su 35 soggetti (14.3%). Questa differenza non è risultata significativa nell'aumentare il rischio di recidiva ( $p=0.564$ ).



**Figura 22.** Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV sulla base dell'uricemia.

Il rapporto tra funzionalità renale, espressa come filtrato glomerulare (eGFR), ed il rischio di recidiva è stato indagato suddividendo la popolazione in esame in tre gruppi:  $eGFR \geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, eGFR compresa tra 60 e 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e infine  $eGFR < 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Nel primo gruppo sono state riportate 10 recidive su 76 soggetti (13.2%), nel secondo gruppo le recidive sono state 11 su 60 pazienti (18.3%) ed infine nel terzo gruppo ci sono stati 3 nuovi eventi su 7 soggetti (42.9%). La differenza tra i gruppi non è risultata statisticamente significativa ( $p=0.063$ ).



**Figura 23.** Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV sulla base della funzionalità renale.

Si è, inoltre, approfondito il rapporto tra il rischio di recidiva e la terapia con ASA: nel gruppo che ne fa uso si sono verificate 2 recidive su 18 soggetti (11.1%), mentre nel gruppo che non la assume ci sono state 22 recidive su 125 pazienti (17.6%). Anche in questo caso la differenza tra i gruppi è risultata non significativa ( $p=0.444$ ).

Infine, andando a caratterizzare il rischio di recidiva sulla base della sede del primo evento TEV è risultato che l'embolia polmonare presenta outcome clinico peggiore con 5 recidive su 18 pazienti (27.8%). Tuttavia, questa differenza non si dimostra significativa ( $p=0.404$ ).

La tabella XIX riporta l'Hazard Ratio di recidiva di TEV sulla base dei fattori di rischio precedentemente analizzati: età, sesso maschile, filtrato glomerulare, uricemia, terapia con ASA e sede del primo evento TEV. All'analisi univariata gli unici parametri che si dimostrano significativi sono il filtrato glomerulare ( $p=0.036$ ) e l'acido urico ( $p=0.038$ ), ma questi risultati non sono confermati all'analisi multivariata.

Fattori di rischio	Univariata				Multivariata			
	HR	IC 95%		p	HR	IC 95%		p
		inferiore	superiore			inferiore	superiore	
Età (anni)	1.017	0.989	1.045	0.244	1.003	0.962	1.044	0.902
Sesso Maschile	1.808	0.803	4.071	0.153	1.055	0.379	2.937	0.918
TVP prossimali + EP	1.838	0.684	4.939	0.228	1.960	0.692	5.552	0.205
eGFR [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]	0.978	0.957	0.999	<b>0.036</b>	0.978	0.943	1.014	0.235
Uricemia (mg/dl)	1.388	1.019	1.890	<b>0.038</b>	1.354	0.926	1.979	0.118
ASA	0.572	0.134	2.439	0.451	0.314	0.060	1.639	0.170

**Tabella XIX.** Hazard Ratio per recidiva di eventi TEV secondarie secondo i fattori di rischio.

## 5. Analisi del rischio di recidiva dei pazienti con primo evento TEV secondario a fattori di rischio minori

All'interno della popolazione in esame, 65 pazienti hanno sperimentato un primo evento TEV di natura secondaria ad un fattore di rischio minore, persistente o transitorio. In questi soggetti si evidenzia una distribuzione non omogenea in base al sesso, con un 40.6% della popolazione di sesso maschile. L'età media è pari a 50.4±13.4 anni con un indice di massa corporea medio pari a 26.2±4.5 kg/m<sup>2</sup>. L'eGFR stimato mediante la formula CKD-2009EPI risulta in media pari a 90.4±16.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ed il valore medio di uricemia basale è di 5.1±1.3 mg/dL.

Dei 65 pazienti, 9 (13.8%) hanno riportato un nuovo episodio TEV, dei quali 2 (22.2%) hanno sperimentato un'embolia polmonare, 2 (22.2%) TVP prossimale e altrettanti TVP distale, 2 casi (22.2%) caso hanno manifestato l'associazione di EP e TVP prossimale, invece 1 solo caso (11.1%) ha sviluppato EP e TVP distale.

Tra i due gruppi sono risultati statisticamente rilevanti soltanto il sesso maschile ( $p=0.017$ ), l'abitudine al fumo di sigaretta ( $p=0.027$ ), l'emoglobina ( $p=0.033$ ) e l'uricemia ( $p=0.003$ ).

In tabella XX sono elencate le caratteristiche della popolazione che ha presentato una recidiva confrontate con chi non ha sperimentato una recidiva TEV.

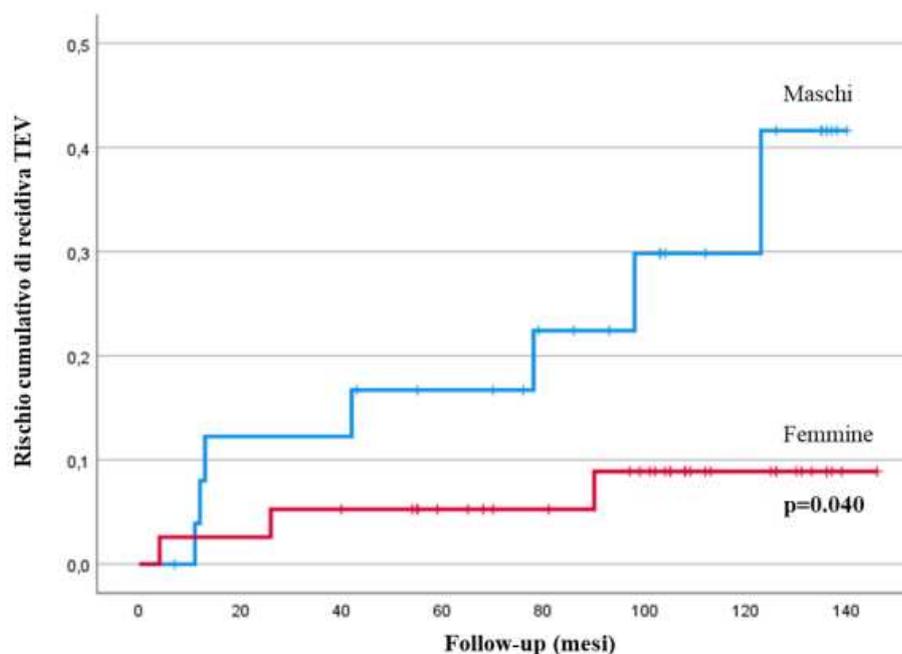
	Recidiva TEV (n = 9)	No Recidiva TEV (n = 56)	<i>p</i>
<b>Caratteristiche demografiche</b>			
Età al reclutamento [anni], media (DS)	54.7 (6.2)	49.7 (14.1)	0.305
Sesso maschile, n. (%)	7 (77.7)	20 (35.7)	<b>0.017</b>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], media (DS)	27.3 (4.6)	26.1 (4.5)	0.435
Fumo, n. (%)	2 (22.2)	7 (12.5)	<b>0.027</b>
Alcol, n. (%)	2 (22.2)	5 (8.9)	0.203
<b>Anamnesi</b>			
Ipertensione arteriosa, n. (%)	8 (88.9)	31 (55.4)	0.057
Diabete mellito, n. (%)	0 (0)	1 (1.8)	0.686
Sindrome metabolica, n. (%)	4 (44.4)	14 (25)	0.226
Gotta, n. (%)	0 (0)	2 (3.6)	0.630
Storia di ≥1 evento cardiovascolare, n. (%)	1 (11.1)	3 (5.4)	0.505
Storia di SCA, n. (%)	1 (11.1)	3 (5.4)	0.505
Storia di ictus/TIA, n. (%)	0 (0)	1 (1.8)	0.686
Terapia antiipertensiva, n. (%)	3 (33.3)	16 (28.6)	0.771
Terapia con ASA, n. (%)	1 (11.1)	3 (5.4)	0.505
Terapia con statine, n. (%)	2 (22.2)	4 (7.1)	0.232
<b>Esami ematochimici</b>			

Globuli bianchi [mm <sup>3</sup> ], media (DS)	7297 (1638)	6305 (1556)	0.083
Piastrine [mm <sup>3</sup> ], media (DS)	251556 (52300)	270393 (70800)	0.448
Emoglobina [g/dL], media (DS)	15.1 (1.2)	13.9 (1.6)	<b>0.033</b>
Creatinina [mg/dL], media (DS)	0.9 (0.2)	0.8 (1)	0.239
eGFR [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ], media (DS)	94.6 (12.5)	90.5 (16.1)	0.961
IRC stadio 1 (>90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	6 (66.7)	35 (62.5)	0.810
IRC stadio 2 (60-90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	2 (22.2)	20 (35.7)	0.427
IRC stadio 3 (<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	1 (11.1)	1 (1.8)	0.133
Colesterolo totale [mg/dL], media (DS)	205 (27.6)	203 (34.0)	0.825
Colesterolo HDL [mg/dL], media (DS)	62.8 (18.0)	59.0 (15.6)	0.516
Colesterolo LDL [mg/dL], media (DS)	123 (24.6)	121 (36.4)	0.896
Trigliceridi [mg/dL], media (DS)	92.6 (26.9)	103 (61.8)	0.831
PCR [mg/dL], media (DS)	0.4 (0.3)	0.2 (0.3)	0.057
Acido urico [mg/dL], media (DS)	6.4 (1.7)	4.9 (1.2)	<b>0.003</b>
<b>Caratteristiche primo evento TEV</b>			
Età [anni], media (DS)	50.6 (8.5)	46.3 (13.1)	0.347
Sede evento			
TVP prossimale, n. (%)	2 (22.2)	20 (35.7)	0.427
TVP distale, n. (%)	2 (22.2)	16 (28.6)	0.693
EP, n. (%)	2 (22.2)	16 (28.6)	0.693
TVP prossimale + EP, n. (%)	2 (22.2)	3 (5.4)	0.078
TVP distale + EP, n. (%)	1 (11.1)	1 (1.8)	0.133

***Tabella XX.** Confronto tra le caratteristiche dei pazienti che hanno sviluppato recidiva rispetto a quelli senza recidiva nella popolazione di soggetti con primo episodio di TEV secondario a fattore di rischio minore.*

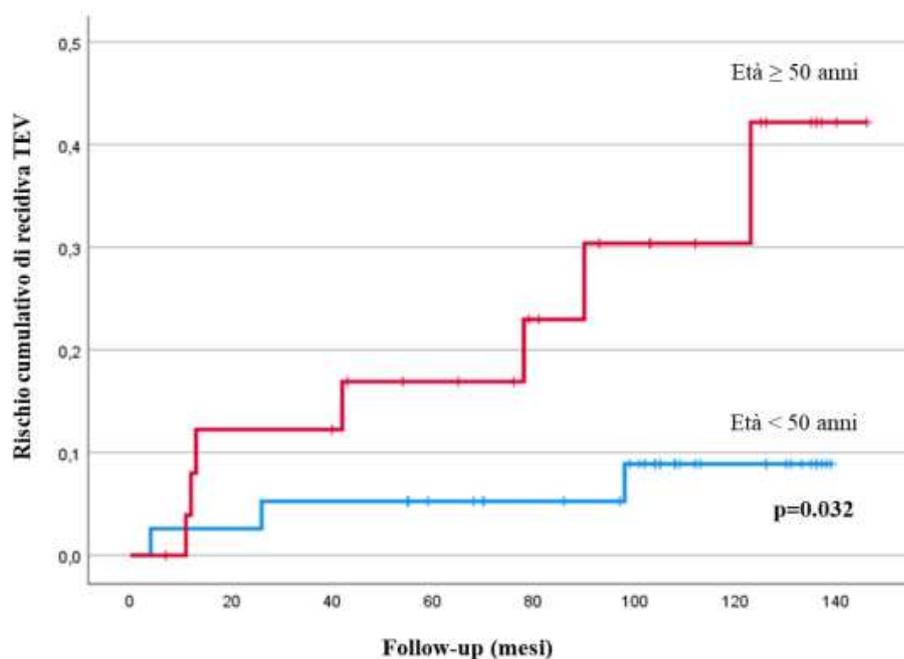
Sono state pertanto analizzate le curve di sopravvivenza per valutare la relazione tra il rischio di recidiva e le variabili in esame, anche in riferimento agli episodi di TEV secondari a fattori di rischio minori.

La popolazione è stata dapprima classificata in base al sesso, mostrando differenze significative tra i due gruppi ( $p=0.040$ ).



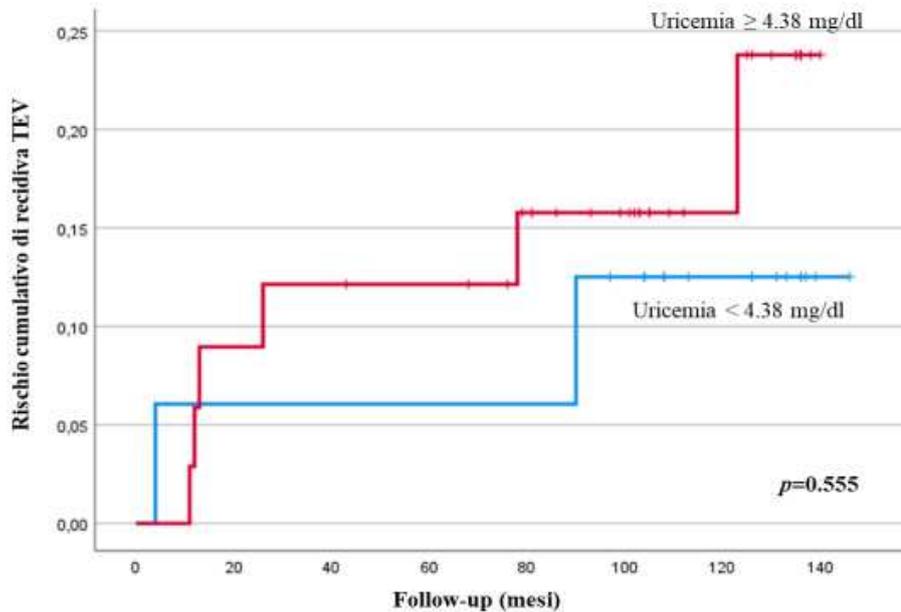
**Figura 23.** Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV in base al sesso.

In seguito, per indagare la relazione tra l'età al reclutamento ed il rischio di recidiva, la popolazione è stata suddivisa sulla base del cut-off dato dai 50 anni. In questo caso l'analisi della curva di sopravvivenza ha mostrato differenze significative tra i gruppi in esame ( $p=0.032$ ): infatti, nel gruppo con età inferiore ai 50 anni si sono verificate 3 recidive su 39 pazienti (7.7%), invece nel gruppo con età superiore a tale cut-off le recidive sono state 7 su 27 pazienti (25.9%).



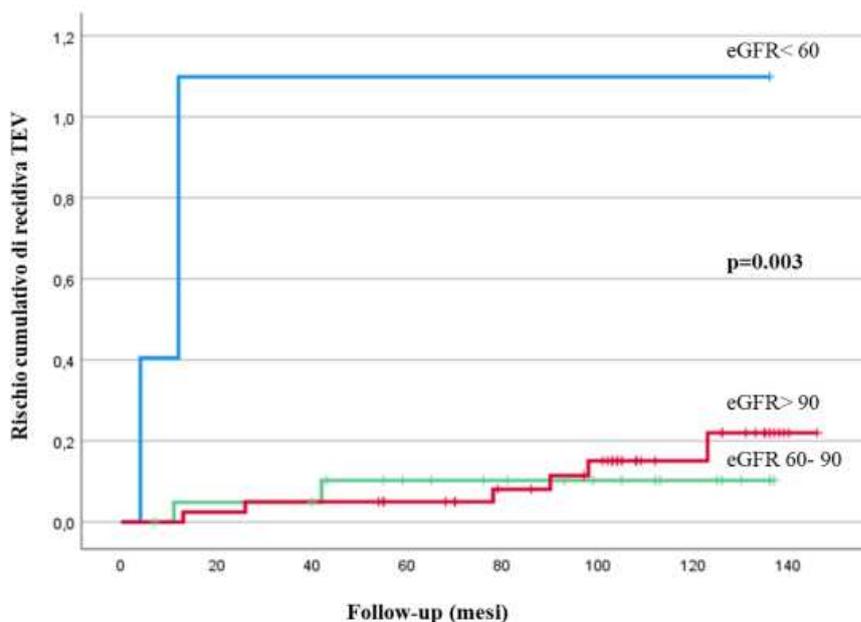
**Figura 24.** Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV sulla base dell'età.

L'analisi delle curve di sopravvivenza della popolazione suddivisa in base al cut-off di uricemia pari a 4.38 mg/dL non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi ( $p=0.555$ ).



**Figura 25.** Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV secondo l'uricemia.

Il rapporto tra funzionalità renale, espressa in termini di filtrato glomerulare (eGFR), ed il rischio di recidiva è stato analizzato dividendo la popolazione dei tre gruppi precedentemente citati. Nel gruppo con  $eGFR \geq 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> sono state registrate 6 recidive su 41 pazienti (14.6%), nel gruppo con eGFR compreso tra 60 e 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ne sono occorse 2 su 22 pazienti (9.0%) ed infine nel gruppo con  $eGFR \leq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> si sono verificate 2 recidive su 3 soggetti (66.7%). La differenza è risultata statisticamente significativa ( $p=0.003$ ).



**Figura 26.** Rischio cumulativo di recidiva di eventi TEV sulla base delle classi di filtrato glomerulare.

Infine, analizzando il rischio di recidiva in relazione alla terapia con ASA e alla sede del primo episodio di TEV, non sono emerse differenze significative ( $p$  rispettivamente 0.680 e 0.097).

La tabella XXI riporta l'Hazard Ratio per recidiva di eventi TEV in base ai fattori di rischio precedentemente citati: età, sesso maschile, eGFR, uricemia, terapia con ASA e sede del primo evento TEV. Soltanto l'acido urico è risultato significativo all'analisi univariata, ma tale parametro non si conferma all'analisi multivariata.

Fattori di rischio	Univariata				Multivariata			
	HR	inferiore	superiore	p	HR	inferiore	superiore	p
Età (anni)	1.026	0.981	1.073	0.268	0.980	0.916	1.050	0.568
Sesso Maschile	3.752	0.969	14.526	0.056	2.183	0.323	14.738	0.423
TVP prossimali + EP	1.078	0.277	4.194	0.914	1.047	0.240	4.563	0.951
eGFR [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]	0.972	0.941	1.003	0.076	0.960	0.909	1.013	0.135
Uricemia (mg/dl)	1.975	1.148	3.397	<b>0.014</b>	1.677	0.845	3.328	0.139
ASA	0.648	0.081	5.173	0.682	0.488	0.036	6.600	0.589

**Tabella XXI.** Hazard Ratio per recidiva di eventi TEV secondari a fattori di rischio minori, sulla base dei parametri indagati.

## 6. Analisi del rischio di recidiva dei pazienti con primo evento TEV secondario a fattori di rischio maggiori

All'interno della popolazione in esame, 70 pazienti hanno sperimentato un primo evento TEV di natura secondaria ad un fattore di rischio maggiore, persistente o transitorio.

La popolazione presenta una distribuzione omogenea tra i sessi con 34 pazienti di sesso maschile e 36 di sesso femminile, un'età media pari a  $62.3 \pm 13.7$  anni ed un indice di massa corporea pari a  $27.6 \pm 4.6$  kg/m<sup>2</sup>. Riguardo ai parametri bioumorali, si osserva un valore di filtrato glomerulare stimato secondo la formula CKD-2009EPI pari a  $85.7 \pm 17.3$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, mentre l'uricemia è risultata valere in media  $5.38 \pm 1.4$  mg/dL. Nel corso del follow-up clinico 14 pazienti (20%) hanno manifestato una recidiva di evento TEV, dei quali 7 uomini e 7 donne. Tra queste recidive, l'85.7% si è presentato in sede prossimale, in particolare ci sono state 8 TVP prossimali, 1 embolia polmonare e 3 associazioni delle due.

Confrontando le caratteristiche dei pazienti con primo evento TEV secondario a fattori di rischio maggiori, è emerso che soltanto la sede TVP prossimale rappresenta un parametro statisticamente significativo ( $p=0.031$ ).

La tabella XXII riassume le caratteristiche dei pazienti con primo evento TEV secondario a fattori di rischio maggiori, suddivisi in base alla recidiva.

	Recidiva TEV (n = 14)	No Recidiva TEV (n = 56)	<i>p</i>
<b>Caratteristiche demografiche</b>			
Età al reclutamento [anni], media (DS)	63.9 (14.8)	61.9 (13.5)	0.631
Sesso maschile, n. (%)	7 (50.0)	27 (48.2)	0.905
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], media (DS)	27.6 (3.3)	27.6 (4.9)	0.971
Fumo, n. (%)	2 (14.3)	6 (10.7)	0.401
Alcol, n. (%)	1 (7.1)	10 (17.9)	0.596
<b>Anamnesi</b>			
Ipertensione arteriosa, n. (%)	12 (85.7)	45 (80.4)	0.645
Diabete mellito, n. (%)	0 (0.0)	9 (16.1)	0.108
Sindrome metabolica, n. (%)	6 (42.9)	22 (39.3)	0.807
Gotta, n. (%)	0 (0.0)	3 (5.4)	0.394
Storia di $\geq 1$ evento cardiovascolare, n. (%)	1 (7.1)	6 (10.7)	0.690
Storia di SCA, n. (%)	0 (0.0)	5 (8.9)	0.246
Storia di ictus/TIA, n. (%)	1 (7.1)	5 (8.9)	0.831
Terapia antiipertensiva, n. (%)	6 (42.9)	28 (50.0)	0.632
Terapia con ASA, n. (%)	1 (7.1)	12 (21.4)	0.219
Terapia con statine, n. (%)	2 (14.3)	10 (17.9)	0.751
<b>Esami ematochimici</b>			

Globuli bianchi [mm <sup>3</sup> ], media (DS)	6043 (1479)	6610 (1505)	0.210
Piastrine [mm <sup>3</sup> ], media (DS)	239214 (36524)	270821 (86035)	0.185
Emoglobina [g/dL], media (DS)	14.4 (1.4)	14.2 (2.1)	0.794
Creatinina [mg/dL], media (DS)	0.9 (0.1)	0.8 (0.2)	0.324
eGFR [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ], media (DS)	81.2 (13.2)	86.8 (18.1)	0.275
IRC stadio 1 (>90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	4 (28.6)	27 (48.2)	0.186
IRC stadio 2 (60-90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	9 (64.3)	26 (46.4)	0.232
IRC stadio 3 (<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), n. (%)	1 (7.1)	3 (5.4)	0.797
Colesterolo totale [mg/dL], media (DS)	210 (33.2)	208 (41.3)	0.855
Colesterolo HDL [mg/dL], media (DS)	55.8 (12.1)	57.8 (14.0)	0.628
Colesterolo LDL [mg/dL], media (DS)	128 (33.9)	126 (36.5)	0.814
Trigliceridi [mg/dL], media (DS)	133 (57.6)	125 (78.0)	0.716
PCR [mg/dL], media (DS)	0.13 (0.08)	0.26 (0.25)	0.053
Acido urico [mg/dL], media (DS)	5.6 (1.2)	5.3 (1.4)	0.561
<b>Caratteristiche primo evento TEV</b>			
Età [anni], media (DS)	58.2 (14.1)	57.6 (12.7)	0.873
Sede evento			
TVP prossimale, n. (%)	8 (57.1)	15 (26.8)	<b>0.031</b>
TVP distale, n. (%)	2 (14.3)	19 (33.9)	0.151
EP, n. (%)	1 (7.1)	10 (17.9)	0.324
TVP prossimale + EP, n. (%)	3 (21.4)	8 (14.3)	0.511
TVP distale + EP, n. (%)	0 (0.0)	4 (7.1)	0.303

**Tabella XXII.** Confronto tra le caratteristiche dei pazienti che hanno sviluppato recidiva rispetto a quelli senza recidiva nella popolazione di soggetti con primo episodio di TEV secondario a fattore di rischio maggiore.

La tabella XXIII riporta la stima dell'Hazard Ratio (HR) di recidiva di TEV sulla base dei fattori di rischio precedentemente analizzati. Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative all'analisi univariata.

Univariata				
IC 95%				
Fattori di rischio	HR	inferiore	superiore	p
Età (anni)	1.008	0.968	1.050	0.690
Sesso Maschile	1.017	0.341	3.034	0.975
TVP prossimali + EP	2.859	0.630	12.969	0.173
eGFR [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]	0.988	0.960	1.017	0.403
Uricemia (mg/dl)	1.103	0.737	1.650	0.635
ASA	0.036	0.000	14.427	0.277

**Tabella XXIII.** Hazard Ratio per recidiva di eventi TEV secondari a fattori di rischio maggiori, in base ai fattori di rischio.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'obiettivo di questo studio è stato valutare prospetticamente l'associazione tra fattori di rischio noti e predittori clinico-bioumorali emergenti con il rischio di recidiva della malattia tromboembolica venosa. Si è inoltre approfondito il rischio associato a un primo episodio idiopatico rispetto a un primo episodio secondario, distinguendo tra fattori di rischio maggiori e minori.

Per lungo tempo, i soggetti con TEV idiopatico o secondario a fattori di rischio minori, che le attuali linee guida tendono a considerare simili alle forme idiopatiche, sono stati trattati con una terapia anticoagulante di breve durata per timore di complicanze emorragiche. Tuttavia, la disponibilità dei DOAC, che presentano un rischio emorragico inferiore e consentono la somministrazione a dose ridotta secondo il protocollo "extended", ha rinnovato l'interesse nella stratificazione del rischio di recidiva tromboembolica dopo l'interruzione della terapia. Questa stratificazione considera il sesso, il tipo e le caratteristiche del primo evento, il rischio di morte legato alla recidiva e il rischio emorragico associato alla prosecuzione della terapia anticoagulante a lungo termine.

Una metanalisi pubblicata nel *Journal of Thrombosis and Haemostasis* nel 2021, denominata "Marvelous 2"<sup>202</sup>, ha evidenziato come il rischio di recidiva associato alla continuazione del trattamento anticoagulante sia basso ma non trascurabile. Parallelamente, un'altra metanalisi, denominata "Majestic"<sup>203</sup>, ha dimostrato che il rischio emorragico legato alla terapia anticoagulante oltre i tre mesi è significativo: l'incidenza annuale di emorragie maggiori è dell'1.74% per i dicumarolici e dell'1.12% per i DOAC; il tasso di mortalità per caso è dell'8.3% con i VKA e del 9.7% con i DOAC, ovvero circa 2-3 volte maggiore rispetto a quello atteso in caso di recidiva di TEV (3.8%).

Per questi motivi, è essenziale che la decisione clinica sia basata sulla personalizzazione della terapia, considerando il contesto clinico del singolo paziente e bilanciando attentamente il rischio di recidiva trombotica con quello emorragico. In tal senso, i risultati del presente studio, mirati a identificare una correlazione tra fattori di rischio e recidiva, possono avere un impatto significativo nella scelta della durata del trattamento del tromboembolismo venoso.

Nelle analisi condotte, diversi predittori clinici già noti in letteratura, quali sesso, età, sede e natura del primo evento, nonché l'uso concomitante di ASA, si sono confermati associati a un aumentato rischio di recidiva. In particolare, all'interno della popolazione generale, il sesso maschile, la natura idiopatica e la localizzazione prossimale del primo evento si sono rivelati importanti fattori di rischio per la recidiva, come ampiamente documentato in letteratura<sup>114,120,164</sup>.

In questo studio, è emerso che i soggetti di sesso maschile presentano un rischio di recidiva doppio rispetto alle femmine. I pazienti con trombosi venosa profonda prossimale associata a embolia polmonare mostrano un rischio aumentato di 2,1 volte di sviluppare un evento tromboembolico venoso rispetto ad altre localizzazioni.

Inoltre, il rischio di recidiva nei pazienti con un primo evento di TEV idiopatico è risultato 1,9 volte maggiore rispetto a coloro che hanno avuto un primo evento di TEV secondario a un fattore di rischio. Questa associazione rimane statisticamente significativa nell'analisi multivariata. La natura idiopatica del primo evento è stata più volte confermata, in molteplici studi sia prospettici sia osservazionali, come importante predittore indipendente di rischio di recidiva<sup>113,204</sup>, e costituisce, secondo le più recenti linee guida, un'indicazione al proseguimento della terapia anticoagulante a lungo termine<sup>1</sup>.

Per quanto riguarda l'uricemia e la funzionalità renale, sebbene vi siano ancora pochi dati in letteratura, questi parametri stanno emergendo come efficaci predittori indipendenti di recidiva, nonostante la fisiopatologia alla base di queste associazioni non sia ancora completamente chiarita.

Nell'ambito della funzionalità renale, numerosi studi confermano che la presenza di malattia renale cronica rappresenta un fattore di rischio significativo per la recidiva di tromboembolismo venoso<sup>185,205</sup>. Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, si osserva uno stato protrombotico caratterizzato dall'aumento dei fattori procoagulanti e dei meccanismi fibrinolitici, oltre all'attivazione e aggregazione piastrinica. Tali alterazioni si manifestano già nelle fasi iniziali della malattia renale, promuovendo così l'aterosclerosi e la trombosi. In particolare, la riduzione della funzionalità renale è associata a livelli elevati di fattore VIII, fibrinogeno, D-dimero e biomarcatori infiammatori, probabilmente a causa sia della ridotta clearance renale che dell'aumentata produzione di tali fattori<sup>206</sup>.

Anche in questa analisi, la diminuzione della funzionalità renale si è dimostrata un valido predittore di recidiva di TEV, sia nella popolazione generale sia nel gruppo di pazienti con un primo episodio di TEV secondario. La popolazione in esame è stata suddivisa in tre categorie in base al filtrato glomerulare (eGFR  $\geq$  90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, eGFR tra 60 e 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ed eGFR  $<$  60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), poiché i pazienti con valori  $<$  30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> erano poco rappresentati. Questo può essere dovuto al fatto che, nella pratica clinica, i pazienti con gradi severi di insufficienza renale, considerati ad alto rischio di recidiva trombotica, tendano a proseguire la terapia anticoagulante a lungo termine.

L'uricemia è un noto fattore di rischio per le malattie arteriose, mentre per le malattie venose potrebbe essere emergente, come evidenziato nella nostra analisi. I risultati ottenuti rispecchiano quelli di recenti studi precedenti<sup>186</sup>. L'acido urico, una volta entrato nelle cellule endoteliali, provoca infiammazione, stress ossidativo e conseguente disfunzione endoteliale. Mentre lo stress ossidativo e l'ipossia sono responsabili dell'aterosclerosi, la disfunzione endoteliale causata dall'infiammazione porta a uno stato di ipercoagulabilità e quindi alla trombosi venosa. Tuttavia, la letteratura dispone ancora di pochi studi che hanno indagato il legame tra l'aumento dei valori di uricemia e il rischio di recidiva di TEV, rendendo necessari ulteriori approfondimenti per stabilire se il dosaggio dell'uricemia possa essere utilizzato in futuro come parametro decisionale per la durata del trattamento anticoagulante.

Infine, l'assunzione di acido acetilsalicilico (ASA) sembra svolgere un ruolo protettivo nei confronti delle recidive di TEV. Questo risultato è perfettamente in linea con i dati presenti in letteratura: lo studio WARFASA, pubblicato nel New England Journal of Medicine nel 2012, aveva già dimostrato che l'aspirina, iniziata dopo 6-18 mesi di terapia anticoagulante, riduceva di circa il 40% il rischio di recidiva rispetto al placebo<sup>207</sup>. Uno studio di Undas et al. ha dimostrato che l'aspirina agisce su più fronti: riduce l'espressione e l'attività del fattore tissutale, diminuisce la produzione di trombina acetilando la protrombina e altri componenti della membrana piastrinica, inibisce l'attivazione del fattore VIII, aumenta la porosità e la facilità di lisi del coagulo di fibrina, inibisce la formazione di NET e riduce l'attività dei fattori della coagulazione<sup>208</sup>.

Nel corso del follow-up dello studio, sono stati registrati tre casi di recidiva di eventi TEV nonostante la terapia con ASA. Analizzando nello specifico questa casistica, è emerso come si trattasse di pazienti appartenenti ad una classe di rischio particolarmente elevata, in virtù della presenza di difetti trombofilici come il fattore V Leiden in eterozigosi, il deficit di proteina S e l'iperomocisteinemia, e fattori di rischio cardiometabolici aggiuntivi quali la sindrome metabolica, l'insufficienza renale cronica e l'iperuricemia.

Nel confronto con la terapia anticoagulante, la protezione conferita dall'ASA risulta comunque inferiore rispetto ai dicumarolici e agli anticoagulanti diretti, a fronte di un rischio emorragico parimenti elevato. Pertanto, l'acido acetilsalicilico rappresenta una valida opzione terapeutica, che andrebbe riservata tuttavia a determinate categorie di pazienti, a rischio trombotico non troppo elevato e in cui non sia così chiaro come proseguire il trattamento a lungo termine a seguito di un episodio tromboembolico venoso<sup>209</sup>.

I punti di forza di questo studio includono: l'ampia dimensione del campione, l'inclusione nel modello predittivo di variabili cliniche riproducibili, che comportano una limitata variabilità tra osservatori, l'uso di variabili già riconosciute e validate come predittori di recidiva di TEV, e il lungo periodo di follow-up clinico. Il principale limite del presente studio è rappresentato dall'eterogeneità del tempo trascorso tra la determinazione delle caratteristiche cliniche e laboratoristiche di ciascun paziente reclutato e il momento in cui si è verificata la recidiva. Durante questo intervallo di tempo, che è risultato ampiamente variabile tra i soggetti, è possibile che siano stati avviati interventi di tipo farmacologico e non, specialmente in pazienti inizialmente configurati ad alto rischio trombotico. Tali interventi potrebbero aver modificato l'impatto dei vari fattori sul rischio di recidiva di TEV, in particolare per i pazienti che hanno sviluppato una recidiva dopo un lungo periodo dall'arruolamento.

In conclusione, questo studio conferma l'esistenza di un'associazione statisticamente significativa tra il rischio di recidiva di tromboembolismo venoso e la riduzione del filtrato glomerulare, i livelli ematici di acido urico, il sesso maschile, la sede (trombosi venosa profonda prossimale associata a embolia polmonare) e la natura idiopatica del primo evento TEV, oltre che il valore

predittivo dell'utilizzo di cardioaspirina. Analizzando i dati in relazione al tipo di primo evento TEV, si confermano di rilevanza statistica il sesso, l'uricemia, la sede del primo evento TEV e l'uso di ASA nei soggetti con primo episodio di TEV idiopatico; mentre la funzione renale e, nuovamente, i livelli di acido urico risultano associati al rischio tromboembolico venoso nei soggetti con primo episodio di TEV secondario e in quelli con TEV secondario a fattore di rischio minore. Questi dati, se ulteriormente validati da studi successivi, potranno supportare i clinici nella difficile decisione terapeutica riguardante la prosecuzione della terapia anticoagulante dopo il completamento dei 3-6 mesi standard di trattamento.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kostantinides SV, Meyer G, Becattini C, Geersing GJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;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. 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.
4. Donadini M, Ageno W. Unusual Site Thrombosis. *Seminars in Hematology*. 2011;48(4):264-270. doi:10.1053/j.seminhematol.2011.08.005.
5. Kahn SR, de Wit K. Pulmonary Embolism. Solomon CG, ed. *N Engl J Med*. 2022;387(1):45-57. doi:10.1056/NEJMc2116489.
6. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-1347. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
7. Yamashita Y, Morimoto T, Kimura T. Venous thromboembolism: Recent advancement and future perspective. *J Cardiol*. 2022;79(1):79-89. doi:10.1016/j.jjcc.2021.08.026.
8. Keenan CR, White RH. The effects of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism: Current Opinion Pulmonar Med. 2007;13(5):377-383. doi:10.1097/MCP.0b013e3281eb8ef0.
9. White RH, Keenan CR. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2009;123 Suppl 4:S11-7. doi: 10.1016/S0049-3848(09)70136-7. PMID: 19303496.
10. Lutsey PL, Cushman M, Steffen LM, et al. Plasma hemostatic factors and endothelial markers in four racial/ethnic groups: the MESA study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(12):2629-2635. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.02237.x
11. Romualdi E, Ageno W. Venous thrombosis at unusual site in women. *Thromb Res*. 2011;127:S86-S88. doi:10.1016/S0049-3848(11)70023-8.
12. Marshall AL, Bartley AC, Ashrani AA, et al. Sex-based disparities in venous thromboembolism outcomes: A National Inpatient Sample (NIS)-based analysis. *Vasc Med*. 2017;22(2):121-127. doi:10.1177/1358863X17693103.
13. Chang W, Chang C, Ho C, Hong C, Wang J, Chen Z. Long-Term Effects of Unprovoked Venous Thromboembolism on Mortality and Major Cardiovascular Events. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005466. doi:10.1161/JAHA.117.005466.

14. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. Kirchmair R, ed. PLOS ONE. 2017;12(11):e0187648. doi:10.1371/journal.pone.0187648.
15. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6.
16. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, Verschuren F, Roy PM, Parent F, Righini M, Perrier A, Lorut C, Tardy B, Benoit MO, Chatellier G, Meyer G. Prognostic Factors for Pulmonary Embolism: The PREP Study, A Prospective Multicenter Cohort Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009; 181 (2). doi: 10.1164/rccm.200906-0970C.
17. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23\_suppl\_1). doi:10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66.
18. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *The Lancet*. 2012;379(9828):1835-1846. doi:10.1016/S0140-6736(11)61904-1.
19. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012;25(3):235-242. doi:10.1016/j.beha.2012.06.007.
20. 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
21. Prandoni P. The Long-Term Clinical Course of Acute Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1. doi:10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.
22. Kraaijpoel N, Tritschler T, Guillo E, Girard P, Le Gal G. Definitions, adjudication, and reporting of pulmonary embolism-related death in clinical studies: A systematic review. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2019;17(10):1590-1607. doi: 10.1111/jth.14570.
23. Aponte MMP. When Bad and Worse Collide: Venous Thromboembolic Disease and Pulmonary Hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 2024;213:164-165. doi:10.1016/j.amjcard.2023.04.039.
24. Lubberts B, Pereira NRP, Kabrhel C, Kuter DJ, DiGiovanni CW. What is the effect of venous thromboembolism and related complications on patient reported health-related quality of life? *Thromb Haemost*. 2016; 116(03): 417-431. doi: 10.1160/TH16-02-0152.

25. Lutsey PL, Windham GB, Misialek JR, Cushman M, Kucharska-Newton A, Basu S, Folsom AR. Long-Term Association of Venous Thromboembolism With Frailty, Physical Functioning, and Quality of Life: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9:e015656. doi: 10.1161/JAHA.119.015656.
26. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol*. 2007;44(2):62-69. doi:10.1053/j.seminhematol.2007.02.004.
27. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev*. 2009;23(5):225-229. doi:10.1016/j.blre.2009.07.002.
28. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Fallarino A, Corso C, Valeriani E, Menichelli D, Pignatelli P. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *International Journal of Molecular Science*. 2023;24(4):3169. doi: 10.3390/ijms24043169.
29. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2017;20(3):135-140. doi: 10.1053/j.tvir.2017.07.002.
30. Cannegieter SC, van Hylckama Vlieg A. Venous thrombosis: understanding the paradoxes of recurrence. *J Thromb Haemost*. 2013;11:161-169. doi:10.1111/jth.12263.
31. Mosquera MS, Diaz JA. Back To Basics: Theory of Thrombus Formation and Potential Implications for Therapies? *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2023;26(2). doi: 10.1016/j.tvir.2023.100894.
32. Riva N, Donadini MP, Ageno W. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. *Thromb Haemost* 2015; 113(06): 1176-1183. doi: 10.1160/TH14-06-0563.
33. Schrottmaier WC, Assinger A. The Concept of Thromboinflammation. *Hamostaseologie*. 2024;44(01):21-30. doi: 10.1055/a-2178-6491.
34. Olson NC, Cushman M, Lutsey PL, McClure LA, Judd S, Tracy RP, Folsom AR, Zakai NA. Inflammation markers and incident venous thromboembolism: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014; 12(12): 1993-2001. doi:10.1111/jth.12742.
35. van Montfoort ML, Stephan F, Lauw MN, et al. Circulating Nucleosomes and Neutrophil Activation as Risk Factors for Deep Vein Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(1):147-151. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300498.
36. Lehmann M, Schoeman RM, Krohl PJ, Wallbank AM, Samaniuk JR, Jandrot-Perrus M, Neeves KB. Platelets drive thrombus propagation in a hematocrit and glycoprotein VI-Dependent manner in an In Vitro venous thrombosis model.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018; 38:1052–1062. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310731.

37. 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.* 2016;14(7):1480-1483. doi:10.1111/jth.13336.

38. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Review of Hematology.* Published online 2019. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474086.2019.1583555?journalCode=ierr20>.

39. Lindström S, Wang L, Smith EN, et al. Genomic and transcriptomic association studies identify 16 novel susceptibility loci for venous thromboembolism. *Blood.* 2019;134(19):1645-1657. doi:10.1182/blood.2019000435.

40. Ghouse J, Tragante V, Ahlberg G, Rand SA, Jespersen JB, Leinøe EB, Vissing CR, Trudsø L, Jonsdottir I, Banasik K, Brunak S, Ostrowski SR, Pedersen OB, Sørensen E, Erikstrup C, Bruun MT, Nielsen KR, Køber L, Christensen AH, Iversen K, Jones D, Knowlton KU, Nadauld L, Halldorsson GH, Ferkingstad E, Olafsson I, Gretarsdottir S, Onundarson PT, Sulem P, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Gudbjartsson DF, Stefansson K, Holm H, Olesen MS, Bundgaard H. Genome-wide meta-analysis identifies 93 risk loci and enables risk prediction equivalent to monogenic forms of venous thromboembolism. *Nat Genet.* 2023 Mar;55(3):399-409. doi: 10.1038/s41588-022-01286-7. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36658437.

41. Spencer FA, Goldberg RJ. Asymptomatic thrombophilia-a family affair. *J Thromb Haemost.* 2005;3(3):457-458. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01223.x

42. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, Lang E, Moll S, Myers T, Bhatt M, Chai-Adisaksopha C, Colunga-Lozano LE, Karam SG, Zhang Y, Wiercioch W, Schünemann HJ, Iorio A. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv.* 2023; 7 (22): 7101–7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177.

43. 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.* 2005;3(3):459-464. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01197.x

44. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011;13(1):1-16. doi:10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2.

45. Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, et al. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with an Arg 506→Gln Mutation in the Gene for Factor V (Factor V Leiden). *N Engl J Med.* 1997;336(6):399-403. doi:10.1056/NEJM199702063360602.

46. Duckers C, Simioni P, Tormene D, Carraro S, Rosing J, Castoldi E. Factor V Leiden pseudo-homozygotes have a more pronounced hypercoagulable state than

factor V Leiden homozygotes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2011. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04205.x.

47. van Langevelde K, Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Broadening the factor V Leiden paradox: pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as 2 sides of the spectrum. *Blood*. 2012;120(5):933-946. doi:10.1182/blood-2012-02-407551.

48. Emmerich J, Stefano VD, Cumming T, Arruda V, Hillarp A, Reny JL. Combined Effect of Factor V Leiden and Prothrombin20210A on the Risk of Venous Thromboembolism. *ThrombHaemost* 2001, 9-16.

49. 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

50. Yuhri M, Atsuo S, Junko F, et al. Thrombosis from a Prothrombin Mutation Conveying Antithrombin Resistance. *N Engl J Med*. Published online 2012.

51. Bauer KA, Nguyen-Cao TM, Spears JB. Issues in the Diagnosis and Management of Hereditary Antithrombin Deficiency. *Ann Pharmacother*. 2016;50(9):758-767. doi:10.1177/1060028016651276

52. 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*. 2013;24(4):444-448. doi:10.1097/MBC.0b013e32835cc143.

53. Previtali E, Paolo B. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. Published online 2011:120-138. doi:10.2450/2010.0066-10

54. Cooper P. C., Hill M., Maclean R. M. The phenotypic and genetic assessment of protein C deficiency. *International Journal of Laboratory Hematology*. Published online 2012. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1751-553X.2012.01401.x>

55. Ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia*, volume 14, issue 6, p.1222 - 1228. Published online 2008. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2516.2008.01775.x>

56. 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

57. Simioni P, Gavasso S, Finn JD, Arruda VR. X-Linked Thrombophilia with a Mutant Factor IX (Factor IX Padua). *N Engl J Med*. Published online 2009.

58. Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost*. 2014;112(12):1103-1109. doi:10.1160/th14-05-0457.

59. Folsom AR, Olson NC, Lutsey PL, Roetker NS, Cushman M. American Heart Association's Life's Simple 7 and incidence of venous thromboembolism. *American Journal of Haematology*. 2015;90(5):E92-E92. doi: 10.1002/ajh.23950.
60. 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.
61. Carrier M, Rodger MA. Systematic Review: The Trousseau Syndrome Revisited: Should We Screen Extensively for Cancer in Patients with Venous Thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2008;149:323-333.
62. 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.
63. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer: A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2017;117(01):57-65. doi:10.1160/TH15-08-0686.
64. Sanfilippo KM. Venous thromboembolism and risk stratification in hematological malignancies. *Thrombosis Research*. 2022;213, supplement 1:S16-S21. doi: 10.1016/j.thromres.2022.01.008
65. Rayamajhi S, Shrotriya S, rai M, Dhakal P, Basnet N, Sharma M, Lupi A, Gardiner J. Venous Thromboembolism Risk Assessment in Hospitalized Cancer Patients: A Single Center Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Haemostasis*. Published online November 2023. doi: 10.1177/10760296231206808.
66. Schmaier AA, Ambesh P, Campia U. Venous Thromboembolism and Cancer. *Current Cardiology Reports*. 2018;20(89). doi: 10.1007/s11886-018-1034-3.
67. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(6):1277-1287. doi:10.3324/haematol.2018.209114.
68. 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
69. Howard WJ. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Yearb Endocrinol*. 2006;2006:113-114. doi:10.1016/S0084-3741(08)70316-0.

70. Chaowei D, Chang G, Dan D, Xiaowei G, Yadong Y. Association between diabetes and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2023;102(42):e35329. doi: 10.1097/MD.00000000000035329.
71. Caiano LM, Costanzo S, Panzera T, Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donari MB, Ageno W, Iacovello L. Association between body mass index, waist circumference, and relative fat mass with the risk of first unprovoked venous thromboembolism. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021;31(11):3122-3130. doi: 10.1016/j.numecd.2021.07.018.
72. Kunutsor SK, Mäkikallio TH, Seidu S, Soares de Araújo CG, Dey RS, Blom AW, Laukkanen JA. Physical activity and risk of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Epidemiology*. 2020;35:431-442. doi: 10.1007/s10654-019-00579-2
73. 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.2704157.
74. Lippi G, Cervellin G, Mattiuzzi C. Red meat, processed meat and the risk of venous thromboembolism: Friend or foe? *Thromb Res*. 2015;136(2):208-211. doi:10.1016/j.thromres.2015.04.027.
75. Hull CM, Harris JA. Venous Thromboembolism and Marathon Athletes. *Circulation*. 2013; 128 (25): e469-e471. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004586.
76. 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.
77. E. F. W. van Vlijmen, S. Wiewel-Verschueren, T. B. M. Monster, K. Meijer. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis - Vlijmen - - Wiley Online Library. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2016. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13349>.
78. 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.
79. 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.
80. Enga KF, Brækkan SK, Hansen-Krone IJ, Hansen JB. Emotional states and future risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012; 107(03): 485-493. doi: 10.1160/TH11-09-0667.

81. Chengxian G, Qingnan H, Tong L, Kai H, Junlong M, Longjian H, Chengjun G, Xin H, Jie J, Xiaoxue X. Association of Antipsychotic Drugs with Venous Thromboembolism: Data Mining of Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System and Mendelian Randomization Analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2024; 31: 396-418. <http://doi.org/10.5551/jat.64461>.
82. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-2021. doi:10.1056/NEJMra1705454
83. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-242. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
84. Ottavi M, Toulon P, Casolla B, Martis N. Four clinical and biological phenotypes in antiphospholipid syndrome: a cluster analysis of 174 patients with antinuclear antibody tests. *Front. Immunol*. 2024;15. doi: 10.3389/fimmu.2024.1361062.
85. Prandoni P. Acquired Risk Factors for Venous Thromboembolism in Medical Patients. *Hematology*. 2005;2005(1):458-461. doi:10.1182/asheducation.2005.1.458.
86. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous Thromboembolism and Atherothrombosis An Integrated Approach. *Circulation*. 2010;121(19):2146-2150. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.951236.
87. Piazza G, Goldhaber S, Lessard D, Goldberg R, Emery C, Spencer F. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106(12):1095-1102. doi:10.1160/TH11-07-0469.
88. Prandoni P, Pesavento R, Sørensen HT, et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis. *Eur J Intern Med*. 2009;20(5):470-473. doi:10.1016/j.ejim.2009.06.001.
89. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2008;117:93-102. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204.
90. Fanola CL, Norby FL, Shah AM, Chang PP, Lutsey PL, Rosamond WD, Cushman M, Folsom AR. Incident Heart Failure and Long-Term Risk for Venous Thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(2):148-158. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.058.
91. García-Ortega A, Mañas E, López-Reyes R, Selma MJ, García-Sánchez A, Oscullo G, Jiménez D, Martínez-García MA. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism: pathophysiological links and clinical implications. *European Respiratory Journal*. 2019; 31;53(2):1800893. doi: 10.1183/13993003.00893-2018.

92. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2009;15(5):408-412. doi: 10.1097/MCP.0b013e32832ee371.
93. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous Thromboembolism in Patients With Prior Stroke. *Clinical and Applied Thrombosis/Haemostasis*. 2014;20(1):43-49. doi: 10.1177/1076029613487430.
94. Menichelli D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Fallarino A, Valeriani E, Violi F, Pignatelli P, Pastori D. Risk of venous thromboembolism in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103447. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103447.
95. Ketfi C, Boutigny A, Mohamedi N, Bouajil S, Magnan B, Amah G, Dillinger JG. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2021;88(3):105-122. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105122.
96. Feelders RA, Nieman LK. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: incidence, pathogenesis and need for thromboprophylaxis protocols. *Pituitary*. 2022;25:746-749. doi: 10.1007/s11102-022-01261-9.
97. Dunbar NM, Chandler WL. Thrombin generation in trauma patients. *Transfusion*. Published online 2009. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2009.02335.x>
98. Scolaro JA, Metri Taylor R, Wigner NA. Venous thromboembolism in orthopaedic trauma. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015;23(1):1-6. doi: 10.5435/JAAOS-23-01-1.
99. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. *Chest*. 2012;141(2):e227S-e277S. doi:10.1378/chest.11-229762. Lee CH, Lin TC, Cheng CL, Lin LJ, Yang CY, Yang YHK. The incidence of symptomatic venous thromboembolism following hip fractures with or without surgery in Taiwan. *Clin Trials Regul Sci Cardiol*. 2015;12:6-11. doi:10.1016/j.ctrsc.2015.10.001.
100. Coleman DM, Obi A, Henke PK. Update in venous thromboembolism pathophysiology, diagnosis, and treatment for surgical patients. *Current Problems in Surgery*. 2015; 52 (6): 233-259. doi: 10.1067/j.cpsurg.2015.04.003.
101. Mahmoud SS, Esser M, Jain A. Thromboembolic events in pelvic and acetabulum fractures: a systematic review of the current literature on incidence, screening, and thromboprophylaxis. *Int Orthop*. 2022;46(8):1707-1720. doi: 10.1007/s00264-022-05431-z.
102. Golemi I, Salazar Adum JP, Tafur A, Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score. *Dis Mon*. 2019;65(8):249-298. doi:10.1016/j.disamonth.2018.12.005.
103. Barbar S. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score.

Journal of Thrombosis and Haemostasis. Published online 2010.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>

104. Kaptein FHJ, Stals MAMA, Huisman MV, Klok FA. Prophylaxis and treatment of COVID-19 related venous thromboembolism. *Postgrad Med.* 2021;133(sup1):27-35. doi: 10.1080/00325481.2021.1891788.

105. Zuin M, Barco S, Giannakoulas G, Engelen MM, Hobohm L, Valerio L, Vandenbrielle C, Verhamme P, Vanassche T, Konstantinides SV. Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2023;55(3):490-498. doi: 10.1007/s11239-022-02766-7.

106. James AH. Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(3):326-331. doi:10.1161/ATVBAHA.109.184127.

107. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311-1315. doi:10.1016/j.ajog.2005.11.008.

108. McKerrow Johnson I, Shatzel J, Olson S, Kohl T, Hamilton A, DeLoughery TG. Travel-Associated Venous Thromboembolism. *Wilderness & Environmental Medicine.* 2022; 33 (2). doi: 10.1016/j.wem.2022.02.004.

109. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C, Blais D, Janicke D, Melamed R, Mohrien K, Rozycki E, Ross CB, Klein AJ, Rali P, Teman NR, Yarboro L, Ichinose E, Sharma AM, Bartos JA, Elder M, Keeling B, Palevsky H, Naydenov S, Sen P, Amoroso N, Rodriguez-Lopez JM, Davis GA, Rosovsky R, Rosenfield K, Kabrhel C, Horowitz J, Giri JS, Tapson V, Channick R; PERT Consortium. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619853037. doi: 10.1177/1076029619853037. PMID: 31185730; PMCID: PMC6714903.

110. Kahn SR, de Wit K. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2022;387(1):45-57. doi: 10.1056/NEJMcp2116489.

111. Akhan, O., Boz, M., Guzel, T. et al. Discrimination of the acute pulmonary embolism subtypes based on the novel MAPH score. *J Thromb Thrombolysis.* 2024;57:683-690. doi: 10.1007/s11239-024-02952-9.

112. Duffett L. Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med.* 2022;175(9):ITC129-ITC144. doi:10.7326/AITC202209200.

113. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Executive Summary. *Chest.* 2021;160(6):2247-2259. doi:10.1016/j.chest.2021.07.056.

114. 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.

115. 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. *BMJ*. Published online July 24, 2019;l4363. doi:10.1136/bmj.l4363.
116. Kearon C, Kahn SR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135(5):317-325.
117. van Es N, Wells PS, Carrier M. Bleeding risk in patients with unprovoked venous thromboembolism: A critical appraisal of clinical prediction scores. *Thromb. Res*. 2017;152:52-60. doi:10.1016/j.thromres.2017.02.016.
118. Streiff MB. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism (VTE). *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(3):353-366. doi:10.1007/s11239-015-1188-4.
119. Barnes GD, Kanthi Y, Froehlich JB. Venous thromboembolism: Predicting recurrence and the need for extended anticoagulation. *Vasc Med*. 2015;20(2):143-52. doi: 10.1177/1358863X14566429.
120. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ*. 2011;342(feb24 2):d813-d813. doi:10.1136/bmj.d813.
121. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis: Incidence and Risk Factors. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):769. doi:10.1001/archinte.160.6.769.
122. Martins TD, Annichino-Bizzacchi JM, Romano AVC, Filho RM. Principal Component Analysis on Recurrent Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb*. 2019;25:107602961989532. doi:10.1177/1076029619895323.
123. 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. doi:10.1001/archinte.158.9.1005.
124. Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):436-443. doi:10.1111/jth.12512.
125. García Ortega A, Jiménez D, Pedro-Tdela A, Pérez-Ductor C, Fernández-Capitán C, Falgà C, Skride A, Siniscalchi C, Weinberg I, Monreal M. Age-Related Differences in the Presentation, Management, and Clinical Outcomes of 100,000 Patients With Venous Thromboembolism in the RIETE Registry. *Archivos de Bronconeumología*. 2024;60(3):143-152. doi: 10.1016/j.arbres.2023.12.016.
126. Vedovati MC, Giustozzi M, Munoz A, Bertoletti L, Cohen AT, Klok FA, Connors JM, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Becattini C, Agnelli G. Risk factors for recurrence and major bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *European Journal of Internal Medicine*. 2023;112:29-36. doi: 10.1016/j.ejim.2023.02.003.

127. Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, Szefer E, Ballantyne Scott B, Lee AYY. A Meta-Analysis of Case Fatality Rates of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Patients with Cancer. *Thromb Haemost.* 2020;120(04):702-713. doi:10.1055/s-0040-1708481.
128. 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.
129. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and Time Course of the Postthrombotic Syndrome after Acute Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008;149:698-707.
130. 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.* 2017;15(10):1977-1980. doi:10.1111/jth.13796.
131. Donadini M, Ageno W, Antonucci E, Cosmi B, Kovacs M, Le Gal G, Ockelford P, Poli D, Prandoni P, Rodger M, Saccullo G, Siragusa S, Young L, Bonzini M, Caprioli M, Dentali F, Iorio A, Douketis J. Prognostic Significance of Residual Venous Obstruction in Patients with Treated Unprovoked Deep Vein Thrombosis: a patient level meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis.* Published online 2014.
132. 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. *BMJ.* 2011;342(may24 2):d3036-d3036. doi:10.1136/bmj.d3036.
133. Labropoulos N, Spentzouris G, Gasparis AP, Meissner M. Impact and clinical significance of recurrent venous thromboembolism. *Br J Surg.* 2010;97(7):989-999. doi:10.1002/bjs.7156.
134. Lai, N., Jones, A.E., Johnson, S.A. et al. Anticoagulant therapy management of venous thromboembolism recurrence occurring during anticoagulant therapy: a descriptive study. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 ;52 :414-418. doi:10.1007/s11239-021-02377-8.
135. Eichinger S. Overweight, Obesity, and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1678. doi:10.1001/archinte.168.15.1678.
136. Vučković BA, Cannegieter SC, Hylekama Vlieg A, Rosendaal FR, Lijfering WM. Recurrent venous thrombosis related to overweight and obesity: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1430-1435. doi:10.1111/jth.13710.

137. 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. *ten Cate H, ed. PLOS ONE.* 2017;12(9):e0184868. doi:10.1371/journal.pone.0184868.
138. Ageno W, Dentali F, Grandi AM. New evidence on the potential role of the metabolic syndrome as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):736-738. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03327.x
139. Ageno W, Di Minno MND, Ay C, et al. Association Between the Metabolic Syndrome, Its Individual Components, and Unprovoked Venous Thromboembolism: Results of a Patient-Level Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2478-2485. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304085.
140. 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.
141. Stewart LK, Kline JA. Metabolic syndrome increases risk of venous thromboembolism recurrence after acute deep vein thrombosis. *Blood Adv.* 2020;4(1):127-135. doi:10.1182/bloodadvances.2019000561.
142. Linnemann B, Zgouras D, Schindewolf M, Schwonberg J, Jarosch-Preusche M, Lindhoff-Last E. Impact of sex and traditional cardiovascular risk factors on the risk of recurrent venous thromboembolism: results from the German MAISTHRO Registry. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19(2):159-165. doi:10.1097/MBC.0b013e3282f54558.
143. Isaksen T, Evensen LH, Brækkan SK, Hansen JB. Dietary Intake of Marine Polyunsaturated n-3 Fatty Acids and Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2019; 119(12): 2053-2063. doi: 10.1055/s-0039-1697663.
144. Carruzzo P, Méan M, Limacher A, Aujesky D, Cornuz J, Clair C. Association between smoking and recurrence of venous thromboembolism and bleeding in elderly patients with past acute venous thromboembolism. *Thrombosis Research.* 2016;138:74-79. doi:10.1016/j.thromres.2015.11.034.
145. Nichols KM, Henkin S, Creager MA. Venous Thromboembolism Associated With Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2128-2141. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.090.
146. 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.
147. Wiegers HMG, Knijp J, van Es N, Coppens M, Moll S, Klok FA, Middeldorp S. Risk of recurrence in women with venous thromboembolism related to estrogen-containing contraceptives: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2022;20(5):1158-1165. doi: 10.1111/jth.15661.

148. Mollard LM, Le Mao R, Tromeur C, Le Moigne E, Gouillou M, Pan-Petes B, Delluc A, Couturaud F, Lacut K. Antipsychotic drugs and the risk of recurrent venous thromboembolism: A prospective cohort study. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;52:22-27. doi: 10.1016/j.ejim.2018.02.030.
149. Ruiz-Sada P, Mazzolai L, Braester A, Ballaz A, Madridano O, Accassat S, Fernández-Reyes JL, López-Sàez JB, Díaz-Pedroche MdC, Monreal M. Venous thromboembolism in patients with autoimmune disorders: a comparison between bleeding complications during anticoagulation and recurrences after its discontinuation. *British Journal of Haematology*. 2022;197(4):489-496. doi: 10.1111/bjh.18124.
150. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, Prisco D, Poli D, Tripodi A, Palareti G. Comorbidities, alone and in combination with D-dimer, as risk factors for recurrence after a first episode of unprovoked venous thromboembolism in the extended follow-up of the PROLONG study. *Thromb Haemost* 2010; 103(06): 1152-1160. doi: 10.1160/TH09-11-0759.
151. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*. 2014;124(2):196-203. doi:10.1182/blood-2014-01-548065.
152. Prandoni P, Vedovetto V, Ciammaichella M, et al. Residual vein thrombosis and serial D-dimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res*. 2017;154:35-41. doi:10.1016/j.thromres.2017.04.002.
153. Avnery O, Martin M, Bura-Riviere A, et al. D-dimer levels and risk of recurrence following provoked venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Intern Med*. 2020;287(1):32-41. doi:10.1111/joim.12969.
154. Bjøri E, Johnsen HS, Hansen JB, Braekkan 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.
155. Poli D, Cenci C, Antonucci E, Grifoni E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, Miniati M. Risk of recurrence in patients with pulmonary embolism: predictive role of D-dimer and of residual perfusion defects on lung scintigraphy. *Thromb Haemost*. 2013;109(2):181-6. doi: 10.1160/TH12-07-0534.
156. Xu Y, Khan F, Kovacs MJ, Sabri E, Carrier M, Righini M, Kahn SR, Wells PS, Anderson DR, Chagnon I, Crowther MA, White RH, Rodger M, Le Gal G. Serial D-dimers after anticoagulant cessation in unprovoked venous thromboembolism: Data from the REVERSE cohort study. *Thrombosis Research*. 2023;231:32-38. doi: 10.1016/j.thromres.2023.09.012.
157. Kearon, C, Spencer FA, O’Keeffe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, Stevens SM, Kaatz S, Bauer KA, Douketis JD, Lentz SR, Kessler CM, Moll S, Connors JM, Ginsberg JS, Spadafora L, Julian JA. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2015;162(1):27-34. doi: 10.7326/M14-1275.

158. 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.
159. Rodger MA, Le Gal G, Carrier M, et al. Serum Lipoprotein (a) Levels in Patients with First Unprovoked Venous Thromboembolism is not Associated with Subsequent Risk of Recurrent VTE. *Thromb Res.* 2010;126(3):222-226. doi:10.1016/j.thromres.2010.06.007.
160. Eichinger S, Pecheniuk NM, Hron G, et al. High-Density Lipoprotein and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2007;115(12):1609-1614. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649954.
161. Memon AA, Sundquist J, Zöller B, et al. Apolipoprotein M and the risk of unprovoked recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2014;133(3):322-326. doi:10.1016/j.thromres.2013.12.006.
162. Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis. *Blood.* 2017;130(16):1795-1799. doi:10.1182/blood-2017-03-745349.
163. 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: Implication of blood rheology on DVT etiology. *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):481-488. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04164.x
164. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *N Engl J Med.* 2013;368(1):22-33. doi:10.1056/NEJMoal208500.
165. Martins TD, Annichino-Bizzacchi JM, Romano AVC, Filho RM. Principal Component Analysis on Recurrent Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb.* 2019;25:107602961989532. doi:10.1177/1076029619895323.
166. Eischer L, Tscholl V, Heinze G, Traby L, Kyrle PA, Eichinger S. Hematocrit and the Risk of Recurrent Venous Thrombosis: A Prospective Cohort Study. Reitsma PH, ed. *PLoS ONE.* 2012;7(6):e38705. doi:10.1371/journal.pone.0038705.
167. Brunson A, Keegan T, Mahajan A, White R, Wun T. High incidence of venous thromboembolism recurrence in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2019;94:862–870. doi: 10.1002/ajh.25508.
168. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJM, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(9):1474-1477. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03055.x
169. 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

170. 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;9:883986. doi:10.3389/fcvm.2022.883986.
171. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJGM, et al. Risk of Recurrent Venous Thrombosis in Homozygous Carriers and Double Heterozygous Carriers of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A. *Circulation.* 2010;121(15):1706-1712. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906347.
172. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation: Prothrombin Mutation and Recurrent Venous Thromboembolism. *Br J Haematol.* 2001;113(3):630-635. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.02827.x
173. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review: AT deficiency. *Haemophilia.* 2008;14(6):1229-1239. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01830.x
174. 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.
175. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood.* 2018;131(19):2151-2160. doi:10.1182/blood-2017-09-805689.
176. Dzikowska-Diduch O, Domienik-Karłowicz J, Gòrska E, Demkow U, Pruszczyk P, Kostrubiec M. E-selectin and sICAM-1, biomarkers of endothelial function, predict recurrence of venous thromboembolism. *Thrombosis Research.* 2017;157:173-180. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.027.
177. 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.
178. Cheung KL, Bouchard BA, Cushman M. Venous thromboembolism, factor VIII and chronic kidney disease. *Thromb Res.* 2018;170:10-19. doi:10.1016/j.thromres.2018.07.029.
179. 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.
180. Cheung KL, Zakai NA, Folsom AR, et al. Measures of Kidney Disease and the Risk of Venous Thromboembolism in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(2):182-190. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.039.

181. Ocak G, Vossen CY, Lijfering WM, et al. Role of Hemostatic Factors on the Risk of Venous Thrombosis in People With Impaired Kidney Function. *Circulation*. 2014;129(6):683-691. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002385.
182. Mahmoodi BK. Microalbuminuria and Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA*. 2009;301(17):1790. doi:10.1001/jama.2009.565.
183. 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.
184. Kumar G, Sakhuja A, Taneja A, et al. Pulmonary Embolism in Patients with CKD and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1584-1590. doi:10.2215/CJN.00250112.
185. Monreal M, Falgá C, Valle R, et al. Venous Thromboembolism in Patients with Renal Insufficiency: Findings from the RIETE Registry. *Am J Med*. 2006;119(12):1073-1079. doi:10.1016/j.amjmed.2006.04.028.
186. van Schouwenburg IM, Mahmoodi BK, Veeger NJGM, Kluin-Nelemans HC, Gansevoort RT, Meijer K. Elevated albuminuria associated with increased risk of recurrent venous thromboembolism: results of a population-based cohort study: More Recurrent VTE in Elevated Albuminuria. *Br J Haematol*. 2012;156(5):667-671. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.09018.x
187. 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.
188. De Lucchi L, Nardin C, Sponchiado A, et al. Serum uric acid levels and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2021;19(1):194-201. doi:10.1111/jth.15139.
189. Kubota Y, McAdams-DeMarco M, Folsom AR. Serum uric acid, gout, and venous thromboembolism: The atherosclerosis risk in communities study. *Thromb Res*. 2016;144:144-148. doi:10.1016/j.thromres.2016.06.020.
190. 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.
191. Wang A, Tian X, Wu S, Zuo Y, Chen S, Mo D, Luo Y, Wang Y. Metabolic Factors Mediate the Association Between Serum Uric Acid to Serum Creatinine Ratio and Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2021; 10:e023054. doi: 10.1161/JAHA.121.023054.
190. Casiglia E, Tikhonoff V, Virdis A, Grassi G, Angeli F, Barbagallo F, Bombelli CM, Cicero AFG, Cirillo M, Cirillo P, Dell’Oro R, D’elia L, Desideri G, Ferri C, Galletti F, Gesualdo L, Giannattasio C, Iaccarino G, Lippa L, Mallamaci F, Masi S, Maloberti A, Masulli M, Mazza A, Mengozzi A, Muiesan ML, Nazzaro P, Palatini

P, Parati G, Pontremoli R, Quarti-Trevano F, Rattazzi M, Reboldi G, Rivasi G, Salvetti M, Tocci G, Ungar A, Verdecchia P, Viazzi F, Volpe M, Borghi C. Serum uric acid / serum creatinine ratio as a predictor of cardiovascular events. Detection of prognostic cardiovascular cut-off values. *Journal of Hypertension*. 2023;41(1):180-186. doi: 10.1097/HJH.0000000000003319.

192. 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.

193. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *Can Med Assoc J*. 2008;179(5):417-426. doi:10.1503/cmaj.080493.

194. 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. *BMJ*. Published online March 17, 2017;j1065. doi:10.1136/bmj.j1065.

195. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH): Clinical prediction of VTE recurrence. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1019-1025. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x

196. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1963-1970. doi:10.1111/jth.13781.

197. Eichinger S, Heinze G, Jandek 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.

198. 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.

199. 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*. 2015;13(5):775-781. doi:10.1111/jth.12871.

200. 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.

201. Undas A, Brummel-Ziedins K, Mann KG. Why does aspirin decrease the risk of venous thromboembolism? On old and novel antithrombotic effects of acetyl

salicylic acid. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(11): 1776-1787. doi:10.1111/jth.12728.

202. Mai V, Bertolotti L, Cucherat M, et al. Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: An updated network meta-analysis. Dias S, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(4):e0214134. doi:10.1371/journal.pone.0214134.