

# T | V | P

GUIDA PER LA DIAGNOSI  
E IL TRATTAMENTO  
DELLA TROMBOSI  
VENOSA PROFONDA  
IN MEDICINA GENERALE

SIAPAV <<

SISSET <<

CIF <<

FCSA <<

SIMEU <<

SIMG <<

# T | V | P

## GUIDA PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELLA **TROMBOSI VENOSA PROFONDA** IN MEDICINA GENERALE

- SIAPAV** ▶ Società Italiana di Angiologia  
e Patologia Vascolare
- SISSET** ▶ Società Italiana per lo Studio  
dell'Emostasi e della Trombosi
- CIF** ▶ Collegio Italiano di Flebologia
- FCSA** ▶ Federazione Centri Sorveglianza  
Anticoagulati
- SIMEU** ▶ Società Italiana di Medicina  
d'Emergenza-Urgenza
- SIMG** ▶ Società Italiana  
di Medicina Generale

---

T | V | P

---

GUIDA PER LA DIAGNOSI  
E IL TRATTAMENTO  
DELLA **TROMBOSI**  
**VENOSA PROFONDA**  
IN MEDICINA GENERALE

#### Gruppo di lavoro

Coordinatore: Prof. G.F. Gensini  
SIAPAV: M. Bonifacio, G.Camporese, G.Scondotto  
Siset: D. Prisco  
CIF: C. Allegra  
FCSA: M. Moia  
SIMEU: G. Re  
SIMG: A. Filippi, L. Laurora

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questa guida si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. E soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possono essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato ad evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate nella guida deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sui foglietti illustrativi allegati ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Pubblicazione fuori commercio  
realizzata in esclusiva come servizio  
alla classe medica.

Il Volume è stato realizzato  
con la collaborazione di

**sanofi~synthelabo**

Progetto grafico: **Alter Marketing & Pubblicità** - Milano

## I | N | D | I | C | E

<b>Perché una guida per la Medicina Generale e come usarla</b>	p. 2
<b>I</b>	p. 3
Importanza di un tempestivo e corretto approccio diagnostico e terapeutico alla TVP	
<b>II</b>	p. 5
La diagnosi della TVP degli arti inferiori	
<b>III</b>	p. 17
La diagnosi di trombosi cavale	
<b>IV</b>	p. 18
La terapia della TVP degli arti inferiori	
<b>V</b>	p. 22
Trattamento domiciliare	
<b>VI</b>	p. 28
Terapia anticoagulante orale (TAO)	
<b>VII</b>	p. 35
La sindrome post-trombotica	
<b>VIII</b>	p. 38
La trombosi venosa dell'arto superiore	
<b>IX</b>	p. 40
Le tromboflebiti superficiali	
<b>X</b>	p. 43
Le condizioni trombofiliche e la loro diagnosi	
<b>XI</b>	p. 48
La profilassi nei soggetti a rischio	
<b>XII</b>	p. 54
Rapporto ospedale-territorio: aspetti organizzativi	
<b>Appendice I</b>	p. 58
<i>Trombosi venosa profonda: terapia e profilassi in gravidanza</i>	
<b>Appendice II</b>	p. 64
<i>Glossario</i>	
<b>Bibliografia</b>	p. 66

## Perché una guida per la medicina generale e come usarla

*La trombosi venosa profonda (TVP) è una patologia che viene sospettata in prima battuta dal medico di medicina generale (MMG) e che richiede una pronta conferma strumentale della diagnosi ed un trattamento altrettanto rapido. Tutto questo rende necessario un iter valutativo razionale e coordinato che coinvolge MMG ed ospedale. La recente comparsa delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) ha inoltre radicalmente modificato il primo approccio terapeutico alla TVP ed ha reso possibile, in casi selezionati, il suo trattamento a domicilio, affidando al MMG un compito per lui sostanzialmente nuovo. Per questi motivi le Società scientifiche interessate alla TVP hanno ritenuto opportuno realizzare congiuntamente una guida per la diagnosi e la terapia della TVP in medicina generale. Lo scopo di questa iniziativa è duplice: fornire uno strumento aggiornato e di facile uso al MMG e costituire una base autorevole per la collaborazione tra medicina generale ed ospedale nella gestione del paziente con TVP sia a livello nazionale che a livello locale.*

*La Guida si basa sul documento di linee guida già pubblicato da SIAPAV, Siset, SIDV-GIUV, Cif (Minerva cardioangiologica 2000; 48: 199-275). Il testo iniziale è stato adattato alle esigenze della medicina generale, aggiornato in base alla più recente letteratura, arricchito di capitoli che riguardano aspetti organizzativi ed il rapporto MMG-ospedale.*

*È possibile utilizzare questo documento a seconda delle esigenze personali e delle necessità contingenti. È sicuramente consigliata la lettura dell'intero testo, ma sono facilmente distinguibili le parti assolutamente essenziali (testo normale) dagli approfondimenti (testo con sfondo azzurro). Per una rapida consultazione i punti essenziali sono riportati in una sintesi al termine di ogni sezione. Il problema della gravidanza, raramente di competenza del MMG, è trattato in appendice; l'argomento è affrontato in modo dettagliato, in modo da fornire tutti gli elementi conoscitivi necessari al medico che fosse comunque coinvolto in situazione delicata quali la gravidanza, il puerperio ed l'allattamento.*

*Le raccomandazioni contenute in questo documento su diagnosi e trattamento della trombosi venosa profonda si basano in gran parte su dati oggetto di pubblicazione scientifica e ampiamente accettati dalla comunità scientifica. Tuttavia, si deve riconoscere che nella pratica clinica ogni caso fa storia a sé e che possono esistere buone ragioni per adottare decisioni diverse da quelle incluse in questa guida, in singoli casi.*

*Il gruppo di lavoro congiunto*

## Importanza di un tempestivo e corretto approccio diagnostico e terapeutico alla TVP

La trombosi venosa profonda (TVP), con le complicanze tromboemboliche che ne possono derivare (embolia polmonare, EP), costituisce una malattia seria e potenzialmente fatale, che spesso complica il decorso clinico di pazienti affetti da altra patologia, ma che colpisce anche soggetti in apparenti condizioni di buona salute.

**Gli obiettivi clinici più importanti di una tempestiva e corretta diagnosi e terapia sono quelli di:**

- a) ridurre la morbosità e la mortalità associate con le sue manifestazioni acute
- b) ridurre l'incidenza di recidive di ulteriori eventi acuti
- c) contrastare l'incidenza di sequele a distanza rappresentate dalla sindrome post-trombotica (o post-flebitica), spesso altamente invalidante e con alti costi sociali.

Come analizzato in dettaglio in altro capitolo (Diagnosi Clinica), si stima che sia solo intorno al 30% la percentuale dei pazienti ambulatoriali in cui un sospetto clinico di TVP sia effettivamente confermato da indagini obiettive. Questo dato sta alla base della necessità che sia messa in atto una corretta procedura diagnostica al fine di garantire un adeguato trattamento, assolutamente indispensabile ma non esente da rischi, per coloro (e solo per questi) che hanno effettivamente una TVP. La certezza della diagnosi è quindi premessa indispensabile all'inizio della terapia, che deve essere tempestiva. È stato calcolato che in assenza di anticoagulazione il rischio di recidiva di tromboembolia venosa (TEV) è di circa il 40% durante il primo mese dopo l'evento primario e di un ulteriore 10% nel secondo e terzo mese (*Hull 1979*). Ogni giorno trascorso senza anticoagulazione durante il primo mese dall'evento si associa ad incremento assoluto di 1% del rischio di recidiva (*Kearon 1997*).

*Hull e coll. (1997)* hanno dimostrato che la qualità del trattamento anticoagulante con eparina durante i primi giorni di terapia dopo la diagnosi di TVP influenzava in modo determinante l'incidenza di recidive tromboemboliche nel lungo termine, in quanto un insufficiente trattamento eparinico nelle prime 24 ore si asso-

ciava ad una maggior frequenza di recidive nel lungo periodo, anche in presenza di una adeguata terapia anticoagulante orale (TAO). Questi risultati sono in accordo con quanto riscontrato da *Raschke et al. (1993)* e da *Brandjes et al. (1992)*. Questi ultimi, in uno studio randomizzato, hanno dimostrato che l'assenza di un trattamento eparinico iniziale, prima della TAO, si associava ad una inaccettabile alta frequenza di recidive nel lungo periodo. Per essere efficace la terapia deve essere adeguata fin dall'inizio.



### Sintesi

La tempestività e l'adeguatezza del trattamento anticoagulante, da condurre con eparina nei primi giorni fino a raggiungere una valida anticoagulazione con i dicumarolici, costituisce un fattore fondamentale per ridurre le recidive di TEV non solo durante un primo periodo dopo l'evento acuto, ma anche a distanza di mesi, ed anche per ridurre la gravità della sindrome post-trombotica, fortemente influenzata dal numero delle recidive.

## ► Dimensioni del problema

L'incidenza di TVP è stimata intorno al 1,6-1,8 per mille (*Lensing 1999*). Le situazioni cliniche in cui si deve sospettare una TVP sono più numerose e solo in un caso su tre si ha la conferma della diagnosi (vedi oltre). La comparsa di TVP è più frequente in caso di soggetti anziani con pluripatologia e, quindi, la composizione anagrafica degli assistiti può comportare incidenze lievemente superiori od inferiori a quella prima riportata. Dal punto di vista di un MMG con 1000 assistiti si può quindi ipotizzare che il sospetto di TVP (e, quindi, la necessità di eseguire le indagini del caso) si ponga almeno 6 volte all'anno e che i casi confermati siano 2. Dal punto di vista del paziente, una volta superato l'episodio di TVP, la probabilità di recidiva nei successivi 5 anni è di circa il 20% con circa il 2,6% di probabilità di embolia polmonare fatale (*Hansson 2000*). Il rischio è maggiore nel primo anno ma rimane comunque più elevato almeno per 10 anni (*Heit 2000*). La presenza o assenza di fattori di rischio persistenti (vedi oltre) aumenta o riduce la probabilità di eventi.

## La diagnosi della TVP degli arti inferiori

### ► Diagnosi clinica

La TVP interessa prevalentemente gli arti inferiori. In tutti i casi di edema degli arti inferiori si deve considerare la possibilità di TVP, soprattutto se vi è asimmetria o se l'edema è monolaterale.

Naturalmente vi sono molte altre cause da considerare nella diagnosi differenziale; le più importanti sono riportate in Tab. 1 e Tab. 2 e i segni clinici della TVP acuta sono riportati nella Tab. 3.

**TAB. 1 Cause acute di edema degli arti inferiori**

• TVP	• CISTI DI BAKER
• FLEBITE SUPERFICIALE	• EMATOMA
• LINFANGITE (ERISPELA, ECC.)	• ARTRITE
• CELLULITE	• FRATTURE
• DERMATITE	• ISCHEMIA ACUTA
• VERSAMENTO ARTICOLARE	

**TAB. 2 Cause croniche di edema degli arti inferiori**

• SINDROME POSTFLEBITICA	• DISTROFIA SIMPATICA RIFLESSA
• INSUFFICIENZA VENOSA	• IPOPROTEINEMIA (INDIPENDENTEMENTE DALLA CAUSA)
• OSTRUZIONE VENOSA	• EDEMA IDIOPATICO
• LIPODERMATOSCLEROSI	• LIPOEDEMA
• LINFEDEMA	• EDEMA DA "POLTRONA"
• SCOMPENSO CARDIACO	

TAB. 3 Segni clinici di TVP acuta

• DOLORE O DOLORABILITÀ AL POLPACCIO
• RIGONFIAMENTO CON EDEMA DI GAMBA E/O DI COSCIA
• AUMENTO DELLA TEMPERATURA CUTANEA
• DILATAZIONE DELLE VENE SUPERFICIALI
• CIANOSI IN CASO DI OSTRUZIONE SEVERA

Sfortunatamente la diagnosi clinica di TVP non è accurata, perché si basa su sintomi e segni che, considerati singolarmente o nel loro insieme, non sono né sensibili, né specifici (*Haeger 1969, Kazmier 1982, Hirsh 1986, Forbes 1987, Anand 1998*). La mancanza di un elemento patognomonico richiede che la diagnosi in via definitiva venga affidata al riscontro di un esame strumentale.

Similmente, una TVP non può essere negata basandosi sulla semplice assenza di segni/sintomi pertinenti; per esempio, di fronte ad una embolia polmonare manifesta, prima di escludere una TVP degli arti inferiori, è necessario un accertamento strumentale (*Corrigan 1974, Havig 1977, Moser KM 1981*).

Si stima che la percentuale di casi in cui una TVP clinicamente sospetta viene confermata sia meno del 50% (*Barnes 1975, Cranley 1976, Hull 1977, Hull 1984, Zambon 1987*); questo valore si riduce al 30%, se ci si limita a considerare i pazienti ambulatoriali (*Hull 1985, Hirsh 1986, Huisman 1986, Prandoni 1988*).

Esistono molteplici fattori associati alla TVP, predisponenti o scatenanti, che ne condizionano la comparsa, l'evoluzione e la risposta al trattamento. I principali sono: storia di precedenti episodi di TVP o embolia polmonare, chirurgia recente, immobilizzazione, età, malattia neoplastica concomitante, scompenso cardiaco, traumi con distruzione di tessuti e/o fratture, terapia ormonale estrogenica, gravidanza, obesità, trombofilia geneticamente determinata o acquisita. Essi costituiscono la base per la distinzione fra TVP idiopatica (assenza di fattori) e secondaria (presenza di uno o più fattori), che ha implicazioni per quanto attiene la scelta circa la durata del trattamento (*Kearon 1999*). Un comitato istituito ad hoc da Società Scientifiche nord-americane (*Society for Vascular Surgery, International Society for Cardiovascular Surgery*) ha definito modalità standardizzate per la raccolta di questo tipo di informazioni, finalizzate alla precisione e uniformità di linguaggio, raccomandandone l'uso nei referti clinici e nelle pubblicazioni scientifiche (*Porter 1988*) (Tab. 4).

L'esistenza di condizioni predisponenti o scatenanti va presa in considerazione in ogni singolo paziente, perché esse contribuiscono in varia misura a definirne il profilo di rischio. Questo è clinicamente importante in quanto definire prima dell'esecuzione del test strumentale se il soggetto da esaminare appar-

**TAB. 4** Principali fattori associati alla TVP

• CONDIZIONE	• SPECIFICAZIONE
PRECEDENTE TVP	Sospetta, provata, multipla
IMMOBILIZZAZIONE	Allettamento 3 gg. > 3 gg, fasciatura gessata arto inferiore, plegia acuta arto inferiore
CHIRURGIA (entro 4 settimane)	Anestesia < 45 min, > 45 min, > 3 h o chirurgia pelvica
MALATTIA NEOPLASTICA, secondo estensione (trattamento anche palliativo nei precedenti 6 mesi)	Estensione locale, estensione regionale, metastasi
MALATTIA NEOPLASTICA, secondo tipo	Adenocarcinoma, glioblastoma, altro
SCOMPENSO CARDIACO	Classe NYHA (1-4)
TRAUMATISMO ARTI INFERIORI	Parti molli, frattura tibia/perone, femore, anca/pelvi
TROMBOFILIA	Sospetta, trattata, provata e non trattata
TERAPIA ESTROPROGESTINICA	
GRAVIDANZA, POSTPARTUM	
OBESITÀ GRAVE (>175% peso ideale)	

tiene ad una categoria a rischio elevato o basso condiziona il valore predittivo dell'accertamento strumentale (qualsiasi esso sia) da cui dipende la diagnosi definitiva. La definizione del rischio è dunque fondamentale per il processo decisionale riguardante l'iter diagnostico da riservare ad un singolo paziente.

Sono stati proposti differenti sistemi volti a quantificare la probabilità clinica di TVP in singoli pazienti (*Wells 1997*) (Tab. 5). In particolare, alcuni autori (*Wells 1995a*) hanno elaborato un sistema a punteggio, che permette di identificare 3 categorie di probabilità clinica: elevata, intermedia, bassa.

Tale sistema combina dati anamnestici (malattia neoplastica, immobilizzazione degli arti inferiori, allettamento), dati desunti dall'esame fisico del paziente (dolorabilità, edema, collateralizzazione venosa) e il giudizio circa la probabilità di una diagnosi alternativa. Esso è stato validato in uno studio trasversale basato sul confronto sistematico con la flebografia come standard diagnostico di riferimento (*Wells 1997*), e in uno studio longitudinale basato sulla insorgenza di eventi clinici (*Wells 1995a*). In questo modo è stata dimostrata la possibilità di minimizzare il ricorso a indagini invasive (flebografia) o non-invasive ripetute (ultrasonografia), senza aumentare il rischio legato a diagnosi falsamente negative.

TAB. 5 Quantificazione della probabilità clinica di TVP in singoli pazienti

• CARATTERISTICHE CLINICHE	PUNTEGGIO
CANCRO ATTIVO (terapia attuale; < 6 mesi; palliativa)	1
PARALISI, PRESI, RECENTE INGESSATURA ARTI INFERIORI	1
ALLETTAMENTO > 3 giorni o CHIRURGIA MAGGIORE entro 4 settimane	1
DOLORABILITÀ LOCALIZZATA (lungo la distribuzione del sistema venoso profondo)	1
EDEMA DI UN INTERO ARTO INFERIORE	1
EDEMA POLPACCIO > 3 cm (rispetto all'arto inferiore asintomatico) (misurare 10 cm sotto la tuberosità tibiale)	1
EDEMA IMPRONTABILE (maggiore nell'arto sintomatico)	1
PRESENZA DI VENE SUPERFICIALI COLLATERALI (non varicose)	1
DIAGNOSI ALTERNATIVA	- 2
• PROBABILITÀ CLINICA	PUNTEGGIO
ELEVATA	≥ 3
INTERMEDIA	1 – 2
BASSA	≤ 0

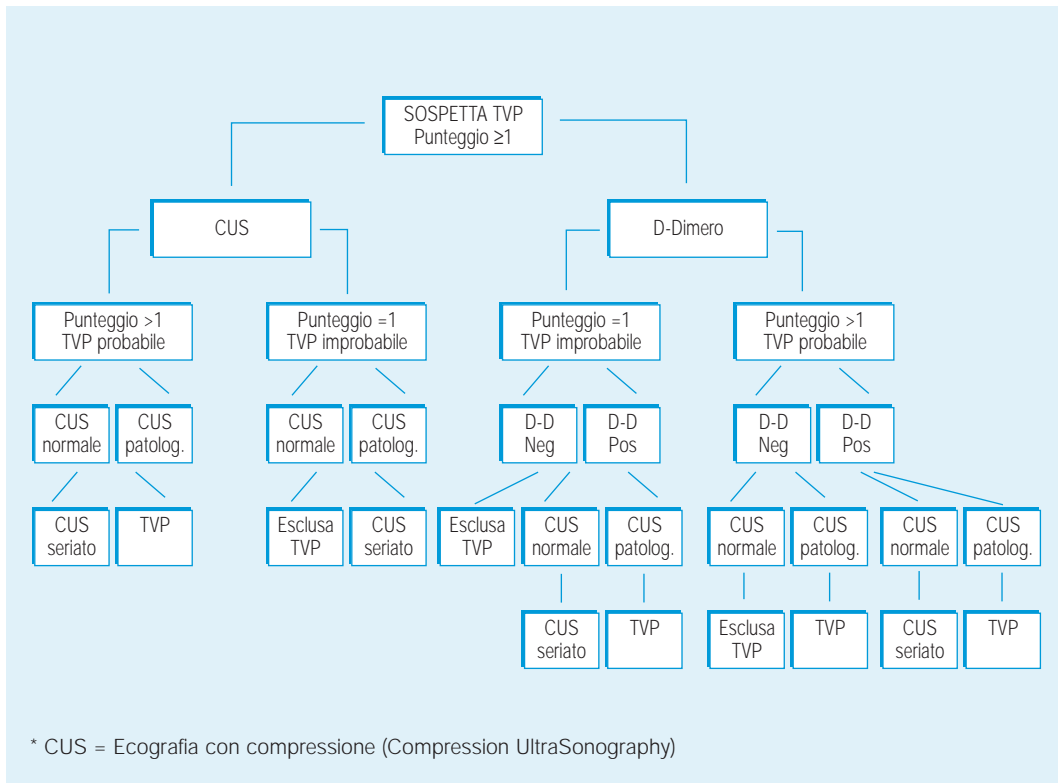
In un recentissimo studio randomizzato (*Wells 2001*) è stato ulteriormente modificata la classificazione di probabilità clinica, cercando di semplificare ulteriormente l'iter diagnostico, questo grazie al confronto tra un gruppo di pazienti valutato inizialmente con il solo approccio clinico e un altro valutato inizialmente con approccio clinico + determinazione del D-Dimero (DD).

La differenza, rispetto agli studi precedenti, sta nel fatto che i pazienti sono stati distinti in due sole classi: quelli con TVP probabile (TVP Likely) se presentano valori al test clinico >1 o improbabile (TVP Unlikely) se ≤1.

La sicurezza della strategia che usa il test clinico associato al DD è stata valutata in base alla comparsa di TVP o embolia polmonare (EP) a tre mesi dal sospetto in soggetti inizialmente negativi. I due iter diagnostici esaminati sono riportati nella Fig.1.

Entrambe le strategie diagnostiche si sono rivelate egualmente efficaci e la necessità di eseguire ecografie seriate è stata relativamente limitata, mediamente poco più di un'ecografia per paziente inviato per sospetto clinico (di qualsiasi livello).

FIG. 1 Flow-chart diagnostica nel paziente ambulatoriale sintomatico: i due percorsi (CUS\* iniziale o D-dimero iniziale) sono sostanzialmente equivalenti



Dato che l'accuratezza e l'utilità clinica degli accertamenti strumentali non invasivi come l'ecografia con compressione (dall'inglese Compression UltraSonography = CUS) e di laboratorio (DD) variano a seconda del tipo di pazienti da esaminare e della modalità della loro presentazione, è indispensabile definire differenti strategie diagnostiche per diverse tipologie di pazienti, comunque volte a minimizzare le possibilità di errore, il ricorso a tecniche invasive e la necessità di reiterare esami strumentali e di laboratorio.

A questo scopo si possono distinguere diversi tipi di pazienti:

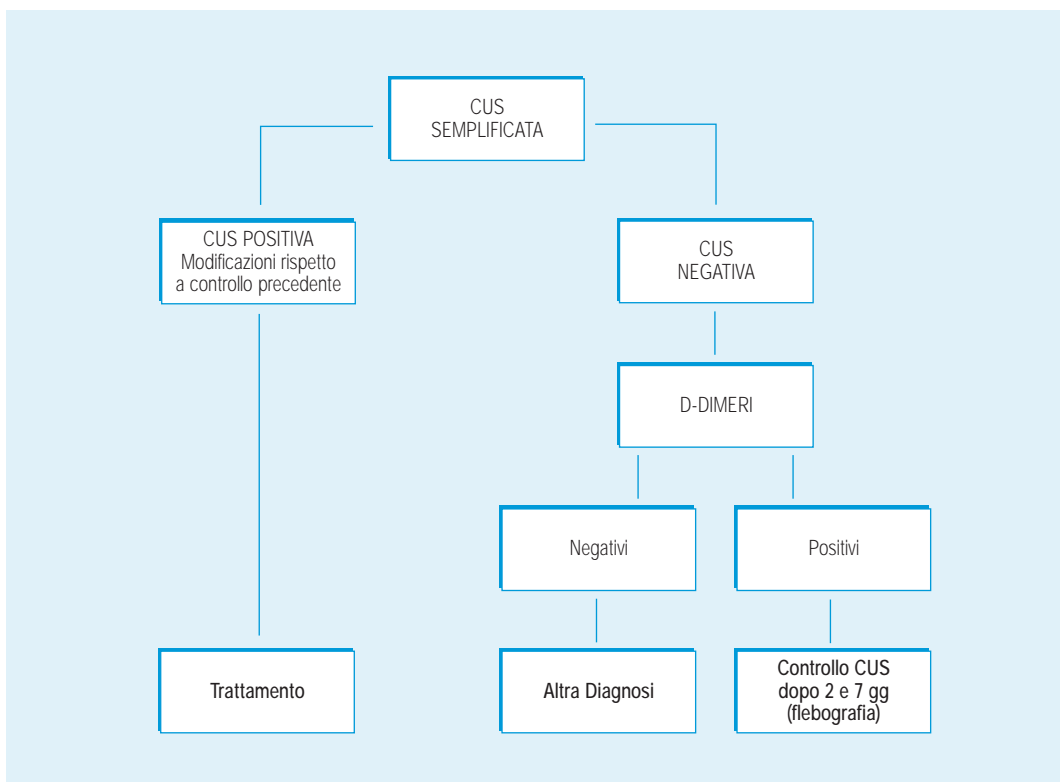
**Pazienti sintomatici ambulatoriali:** costituiscono la maggioranza nella pratica clinica e il tipo di pazienti cui è stata rivolta la maggior parte degli studi della letteratura. Sono molto eterogenei, comprendendo soggetti che giungono all'osservazione in tempi spesso non brevi e spesso con quadri conclamati, ma anche soggetti con basso rischio pre-test. Nei pazienti sintomatici la resa diagnostica della CUS è massima, mentre quella dei DD può essere deludente se non eseguita tempestivamente (falsi negativi); in ogni caso il DD è inattendibile se eseguito a distanza di più di 7-10 giorni dall'evento acuto. Per questi pazienti si propone la flow-chart diagnostica riportata in Fig.1; i due percorsi della flow-chart (inizio con

CUS o con DD) sono sostanzialmente equivalenti. La scelta dell'uno o dell'altro è quindi legata anche alle modalità organizzative locali. In particolare, in zone particolarmente disagiate (isole, zone montane isolate, ecc.), è ipotizzabile l'utilizzo della determinazione ambulatoriale del DD allo scopo di selezionare i soggetti da inviare in ospedale.

Dal punto di vista del MMG rimane aperto il problema del livello minimo di rischio clinico che giustifica l'invio agli accertamenti, solitamente ospedalieri, rispetto alla semplice sorveglianza clinica. Il gruppo di lavoro propone una valutazione strumentale/laboratoristica per tutti i soggetti con punteggio di rischio (vedi Tab. 5) almeno  $\geq 0$ .

**Pazienti con recidiva trombotica:** vanno affrontati sapendo che non disponiamo di criteri affidabili per distinguere trombi di recente formazione da trombi invecchiati nella stessa sede. Teoricamente è in questo ambito di applicazione che il DD dovrebbe risultare dirimente, ma mancano dati in proposito. Una flow-chart è proposta nella Fig. 2. In caso di conferma della recidiva si dovrebbe prendere in considerazione la presenza di fattori di rischio e/o patologie concomitanti (vedi oltre).

FIG. 2 Flow-chart per sospetta recidiva di TVP



**Soggetti asintomatici ad alto rischio:** il problema diagnostico è giustificato esclusivamente per eseguire studi clinici controllati. Questi pazienti tendono ad avere TVP poco estese e per lo più confinate alle vene sottopoplitee e, come tali, di più difficile diagnosi non invasiva.

**Donne in gravidanza:** presentano insidie e problemi specifici perché accusano spesso dolenzia e gonfiore agli arti inferiori pur in assenza di trombosi, sono più esposte al rischio di trombosi iliaca isolata, e pongono una qualche controindicazione (non assoluta) agli esami radiologici. La CUS seriata, condotta con strumentazione appropriata (sonde idonee alla esplorazione delle vene iliache e della cava nell'addome) resta l'unico esame raccomandato.

#### Sintesi

- La diagnosi di TVP deve essere sempre confermata da un esame strumentale.
- La diagnosi di TVP non può essere esclusa sulla base della sola assenza di segni e/o sintomi pertinenti.
- Nel raccogliere e riportare i dati relativi ai pazienti con diagnosi di TVP presunta o accertata è consigliabile esplicitare la presenza delle condizioni contemplate nella Tab. 3.
- Al fine di esprimere la probabilità clinica di TVP è consigliabile adottare i criteri esposti nella Tab. 4.
- L'iter diagnostico per soggetti ambulatoriali sintomatici consigliato è riassunto nella flow-chart sopra riportata (Fig. 1).
- L'iter diagnostico per soggetti con sospetta recidiva di TVP è riassunto nella flow-chart sopra riportata (Fig. 2).



#### ► Avvertenze sull'uso degli algoritmi

Va sottolineato il carattere di linee-guida di questi algoritmi (non di protocolli rigidi), che richiedono di essere riconsiderati criticamente di volta in volta, tenendo conto delle condizioni locali (accessibilità e affidabilità delle singole diagnostiche), e dei fattori individuali legati ai pazienti.

**L'utilizzazione di questi algoritmi si basa su alcuni presupposti che devono essere tenuti presenti:**

- a) la CUS nella sua applicazione semplificata non deve dare risultati dubbi o tecnicamente insufficienti
- b) l'eventuale presenza di una TVP iliaca isolata deve essere esclusa con mezzo diagnostico appropriato
- c) la valutazione del risultato dei DD si deve basare sull'impiego di un livello di cut-off opportunamente calcolato per l'esclusione di TVP

- d) per la valutazione di risultati negativi dei DD deve essere tenuto presente il loro dubbio valore qualora la distanza temporale tra insorgenza dei sintomi ed effettuazione del test si aggiri o superi i 10-15 giorni.

Per quanto riguarda pazienti ricoverati o con sospetto di recidiva di TVP e donne in gravidanza non disponiamo di studi appropriati e la definizione dell'approccio diagnostico ottimale resta incerta. Le raccomandazioni suddette, da considerare interlocutorie, si basano sull'evidenza disponibile ma andranno riviste alla luce di studi futuri.

## Ulteriori informazioni sulle tecniche diagnostiche

### ▶▶ L'indagine ecografica dettagliata

Il criterio diagnostico principale per la presenza o assenza di TVP viene dal test di compressione (CUS) che si esegue esercitando una leggera pressione con la sonda sul tratto venoso esaminato; ciò permette di stabilire se le pareti della vena collabiscono o meno: una vena completamente comprimibile sicuramente non contiene trombi. Va segnalato tuttavia, e tenuto in considerazione, che per diversi motivi alcuni tratti venosi risultano difficilmente comprimibili (femorale superficiale al canale di Hunter, femorale profonda, iliache, cava inferiore); ciò può verificarsi per la loro localizzazione anatomica, la loro profondità, la sovrapposizione di strutture osteo-tendinee, o infine per la presenza di tessuto sclerotico circostante. Il test di compressione si valuta meglio nelle scansioni trasversali e raggiunge valori elevati di sensibilità e specificità per quanto riguarda la diagnosi di trombosi a livello prossimale. La affidabilità diagnostica si riduce a livello distale, dove ha valori di sensibilità del 33%, di specificità del 91% e di predittività positiva del 58% (*Lensing 1997*). L'introduzione dell'ecocolordoppler e del powerdoppler ha indubbiamente aumentato le possibilità di riconoscere ed esaminare in modo adeguato le strutture venose a livello distale (*Forbes 1998, Baumgartner 1998*). Va comunque sottolineato che, specie per l'esame delle vene distali, l'allenamento e le capacità dell'operatore, così come l'impiego di apparecchiature idonee e di ultima generazione sono fattori determinanti per la qualità dei risultati dell'indagine ecografica.

### ▶▶ Controlli ecografici per il follow-up dei pazienti con TVP e diagnosi di recidiva

Il trombo venoso tende a permanere a lungo ed infatti l'esame con ultrasuoni

(US) risulta ancora anormale in circa metà dei pazienti a distanza di un anno (Prandoni 1991). Per questo motivo è raccomandabile eseguire un controllo US nel momento in cui si sospende il trattamento anticoagulante, al fine di registrare la presenza, sede e diametro di eventuali residui trombotici (misurandone anche il diametro residuo in punti standardizzati). In caso di persistenza di anomalie è opportuno che controlli US siano eseguiti periodicamente (in genere ogni sei mesi), fino ad osservare una completa ricanalizzazione del vaso o fino a confermare la stabilità del quadro residuo.



### Sintesi

- L'ultrasonografia va considerata la metodica diagnostica di prima scelta per la diagnosi della TVP prossimale nel paziente sintomatico.
- Il criterio diagnostico validato è la incomprimibilità delle vene (CUS).
- L'esplorazione estensiva delle vene (a includere le vene iliache nell'addome e le vene sottopoplitee), di per sé raccomandabile, non è sempre necessaria; può essere sostituita da una modalità semplificata, che tuttavia richiede, in caso di primo esame negativo, l'integrazione con informazioni aggiuntive.
- Di fronte al sospetto clinico e all'impossibilità di escludere una TVP distale è necessario ripetere l'esame US a distanza di 7 giorni, o anche prima in caso di peggioramento dei disturbi o comparsa di nuovi sintomi, per diagnosticare tempestivamente una sua eventuale progressione prossimale.
- In caso di esami dubbi o discordanti, bisogna prendere in considerazione metodiche diagnostiche alternative.
- La CUS non è accurata nei paziente asintomatici, anche se ad alto rischio.
- Un esame US va eseguito al momento di sospendere il trattamento anticoagulante e ripetuto (in genere ogni 6 mesi) in caso di persistenza di anomalie trombotiche, fino a confermare la stabilità del quadro residuo.

## ►► Dosaggio dei D-Dimeri

Lo sviluppo di anticorpi monoclonali ha consentito di mettere a punto metodi per la determinazione specifica dei DD, prodotti di degradazione della fibrina stabilizzata. Va però tenuto presente che gli anticorpi monoclonali utilizzati nei test commerciali hanno una diversa reattività e questo contribuisce in modo rilevante alle difficoltà, tutt'oggi presenti, nella standardizzazione di questa metodica. In effetti, i livelli di DD misurati nel plasma possono essere, in termini assoluti, molto diversi a seconda del metodo utilizzato.

I livelli di DD misurabili in circolo sono il risultato dell'equilibrio tra la loro formazione e la loro clearance; nei soggetti normali la loro emivita è di circa 48 ore. Elevati livelli plasmatici di DD, oltre che per la presenza di trombi (sia venosi che arteriosi), possono essere frequentemente causati da molte altre condizioni in cui

vi sia formazione di fibrina negli spazi vascolari o riassorbimento di prodotti di degradazione dagli spazi extravascolari (ematomi sottocutanei, ferite chirurgiche, necrosi cutanea, ustioni estese, ascite, versamenti pleurici). Un aumento dei DD si osserva quindi con estrema frequenza in una grande varietà di situazioni cliniche (CID, neoplasie, angina instabile, infarto miocardico, eclampsia, infezioni, malattie epatiche e renali, chirurgia). Il dosaggio dei DD si è pertanto dimostrato estremamente sensibile (ovvero positivo in molte circostanze), ma scarsamente specifico per la presenza di trombi.

Il dosaggio dei DD test fa sì che esso risulti utile nell'escludere una TVP (in caso di normalità), piuttosto che nel confermarla (in caso di risultato alterato) (*Dale 1994, Brenner 1995, Wells 1995b, D'Angelo 1996, Elias 1996, Borg 1997, Janssen 1997, Killick 1997, Legnani 1997, Scarano 1997, Bernardi 1998, Legnani C 1999a, Legnani C 1999b*).

Il dosaggio dei DD pur in presenza di un processo trombotico è un fenomeno che come già detto può verificarsi in un numero limitato di casi. Ciò può essere dovuto a diversi motivi: a) ipofibrinolisi; b) sintomi clinici comparsi da oltre 7-10 giorni; c) utilizzazione di metodi poco sensibili; d) erronea definizione del livello di cut-off (limite di anormalità). Non è attualmente consigliabile utilizzare questo test nei pazienti asintomatici ad alto rischio, o in pazienti sintomatici ospedalizzati, non essendo disponibili valori di cut-off validati per queste specifiche situazioni. Può essere utile ricordare che sul test rapido denominato "SimpliRED" non vi è sufficiente accordo per quanto riguarda la sua affidabilità e, pertanto, non ne è consigliato l'impiego (*Farrel 2000; Anderson 2000*), se non nell'ambito dell'emergenza-urgenza o, in alternativa, in ambiente ambulatoriale in zone disagiate, con difficile accesso all'ospedale.



#### **Sintesi**

- Per il dosaggio dei DD è necessario utilizzare metodi sensibili e per i quali siano disponibili valori di cut-off specificatamente determinati in studi clinici su pazienti con TVP comprovata.
- Il test non va considerato isolatamente ma va integrato con informazioni di ordine clinico e strumentale.
- Un risultato negativo del test in soggetti nei quali l'intervallo di tempo tra insorgenza dei sintomi e controllo di laboratorio sia superiore a 7-10 giorni, non va considerato come conclusivo.

## ▶▶ La flebografia

Per i motivi legati alla invasività, alla potenziale nocività e alla non universale disponibilità della metodica, le indicazioni alla flebografia restano tendenzialmente

restrittive, decise su base individuale, rivolte soprattutto ai pazienti in cui sia necessario dirimere dati discordanti, e comunque nei casi di particolare complessità (vedi Tab. 6) (Salcuni 1996, De Valois 1990, Atri 1996, Naidich 1988, Cronan 1989, Becker 1997).

Considerata di seconda scelta nei pazienti sintomatici (De Valois 1990), la flebografia mantiene un ruolo di prima scelta nello screening dei pazienti asintomatici ad alto rischio (Kalebo 1997); infatti un contesto di elevato rischio trombotico e di relativamente alta probabilità di presenza di una TVP ancora asintomatica rappresenta il problema con maggiori difficoltà per la formulazione di un protocollo diagnostico. In queste condizioni solo la tecnica flebografica è valida (Atri 1996).

**TAB. 6** Indicazioni e controindicazioni all'esecuzione della flebografia

INDICAZIONI
<ul style="list-style-type: none"> <li>● CLINICA AD ALTO SOSPETTO, SU INDICAZIONE SPECIALISTICA, IN CASO DI DUBBIO DOPO ITER DIAGNOSTICO USUALE</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● US NON AFFIDABILE (<i>obesità estrema, tremori o rigidità parkinsoniane, fasciature obbligate dell'arto</i>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● DIAGNOSI DI RECIDIVA TROMBOTICA, QUANDO LA DIAGNOSI CON US È DUBBIA (<i>impossibilità di confronto con esame precedente</i>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● CONTROLLI SERIATI IN SOGGETTI SOTTOPOSTI A TROMBOLISI</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● SOSPETTE COMPRESSE AB-ESTRINSECO ILEO-CAVALI</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● QUADRI MALFORMATIVI (<i>angiomi, fistole artero-venose, sindrome di Klippel-Trenaunay e simili</i>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● RICERCA DI SORGENTI EMBOLICHE OCCULTE IN PAZIENTI CON EMBOLIA POLMONARE GRAVE O RECIDIVANTE, O CON CUORE POLMONARE CRONICO POST-EMBOLICO</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● STUDI CLINICI CONTROLLATI SULLA INCIDENZA DI TVP E SULL'EFFICACIA DELLA PROFILASSI IN SOGGETTI ASINTOMATICI AD ALTO RISCHIO</li> </ul>
CONTROINDICAZIONI (RELATIVE)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● PRECEDENTI REAZIONI DA MEZZO DI CONTRASTO GRAVI (<i>necessaria premedicazione</i>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● GRAVIDANZA (<i>eseguire preferibilmente test non invasivi: se francamente negativi, la flebografia non è necessaria</i>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● PAZIENTI ANZIANI CON CONDIZIONI CARDIOPOLMONARI MOLTO COMPROMESSE</li> </ul>

## ▶▶ TC spirale e RM

Il panorama della diagnostica radiologica è destinato a cambiare radicalmente in un prossimo futuro con la diffusione della angio-TC (TC spirale) e della angio-RM. Le esperienze iniziali con queste metodiche lasciano intravedere possibilità anche superiori alla flebografia tradizionale; infatti diventa possibile esplorare siti altrimenti difficilmente accessibili (i.e. pelvi), visualizzare contestualmente tessuti perivasali e, limitatamente alla RM, stimare l'età di un trombo. La TC consente di esplorare un ampio volume (fino a 100 cm in estensione), con possibilità di copertura dell'intero asse venoso, dalla caviglia fino alla vena cava inferiore. I risultati sono eccellenti (sensibilità 100%, specificità 96%) e comparabili alla flebografia, l'uso del mezzo di contrasto ridotto fino all'80% (*Baldt 1996, Zontsich 1998*). I limiti vengono dagli alti costi della strumentazione e dalle elevate dosi di radiazioni erogate.



### Sintesi

- Laddove indicata, la flebografia sarà eseguita in assenza di alternative valide, e in base ad un rapporto rischi/benefici accettabile.

Indicazioni elettive alla flebografia sono:

- Necessità di discriminare risultati dubbi o discordanti (i.e. clinica positiva, US negativi);
- Diagnosi di recidiva;
- Screening peri-operatorio in soggetti ad alto rischio, asintomatici;
- Ricerca di sorgenti emboliche occulte in pazienti con EP grave o recidivante, o CPC post-embolico;
- Situazioni di particolare complessità clinica (quadri malformativi, compressioni vasali ab-estrinseco, monitoraggio trombolisi).

## La diagnosi di trombosi cavale

La trombosi della vena cava inferiore può costituire il risultato dell'estensione prossimale di trombi inizialmente localizzati lungo gli assi venosi profondi degli arti inferiori o delle vene pelviche, oppure essere un evento autoctono, isolato, in molti casi associato a patologia neoplastica (tumori retroperitoneali, in particolare di origine renale).

Sebbene talvolta l'esame clinico possa risultare fuorviante ai fini diagnostici, a causa della non infrequente asintomaticità o paucisintomaticità della trombosi, il quadro clinico è spesso molto suggestivo ed è caratterizzato, nelle forme conclamate, dalla presenza di edema massivo bilaterale degli arti inferiori, talora accompagnato da edema dei genitali esterni ed ascite, dolore addominale, disturbi di minzione e defecazione, contrattura dello psoas.

Possibili temibili complicazioni non emboliche sono la gangrena venosa degli arti o l'insufficienza renale acuta.

Raramente la trombosi può estendersi cranialmente fino ad interessare l'atrio destro e, in questi casi, essa è quasi esclusivamente di origine neoplastica renale.

Possibile, ma raro, il manifestarsi di una sindrome di Budd-Chiari, ove risulti interessato il segmento cavale in corrispondenza dello sbocco delle vene sovraepatiche (*Mitchell 1982*), come pure il manifestarsi di un quadro di coagulazione intravascolare disseminata (*Cavanna 1998*). Frequente, invece, l'esordio clinico direttamente con i segni ed i sintomi di una EP (*Martignani 1993, Tardy 1996*).

Il sospetto di trombosi cavale richiede un immediato accertamento diagnostico a livello ospedaliero (invio urgente).



### Sintesi

- La diagnosi definitiva di trombosi cavale si deve basare su angio-TC o RM, particolarmente indicate in presenza di malattia neoplastica.
- Il sospetto clinico di trombosi cavale richiede l'immediato invio in ospedale per gli accertamenti del caso.

## La terapia della TVP degli arti inferiori

Gli obiettivi del trattamento della TVP, sia prossimale che distale (una volta accertata), consistono nel prevenire l'estensione locale del trombo e la partenza di emboli, nel promuovere o accelerare la fibrinolisi e infine nel prevenire le complicanze a lungo termine (sindrome post-trombotica). I farmaci anticoagulanti (eparine e anticoagulanti orali), i fibrinolitici e i filtri cavali costituiscono il repertorio terapeutico correntemente usato.

Occorre distinguere tra localizzazione prossimale della TVP (dalla vena poplitea inclusa in su) e quella distale (vene profonde del polpaccio: tibiali anteriori, tibiali posteriori e peroniere). Il principale motivo di questa distinzione è che le complicanze emboliche importanti sono sostenute nella grande maggioranza dei casi dalle TVP prossimali e solo raramente da quelle distali. È convincente diffuso che queste ultime diventino fonte di emboli quando risalgono fino ad interessare la poplitea. Studi relativi alla storia naturale delle TVP distali hanno dimostrato che una loro risalita prossimale accade solo nel 20-30% dei casi ed in genere avviene entro 7 giorni dalla comparsa dei primi sintomi; nei rimanenti casi, la TVP distale va spesso incontro a risoluzione spontanea (*Hirsh 1987*). La TVP prossimale richiede un'immediata anticoagulazione. Per questo motivo, se da una parte è massimamente opportuno raggiungere rapidamente una diagnosi di certezza, va però detto che, di fronte ad un forte sospetto clinico e nel caso sia inevitabile un ritardo nell'effettuazione dei necessari accertamenti diagnostici, è consigliabile iniziare subito il trattamento anticoagulante. Diverso è il caso per la TVP distale. Infatti, una volta esclusa la TVP prossimale, se permane il sospetto di una TVP distale il comportamento validato nella letteratura scientifica è quello di riesaminare il paziente dopo qualche giorno (in genere 5-7). Lo scopo della rivalutazione di questi pazienti è quello di poter diagnosticare tempestivamente l'eventuale risalita prossimale del trombo e quindi iniziare il trattamento anticoagulante in questi casi (*Buller 1991*). Va precisato comunque che in caso di diagnosi di TVP distale l'anticoagulazione deve essere avviata come per quella prossimale.

### ►► Eparina non frazionata (ENF)

La prassi più largamente diffusa prevede l'ospedalizzazione del paziente e

l'infusione del farmaco per via endovenosa continua. È necessario il ricovero ed il monitoraggio frequente del livello di anticoagulazione anche quando, dopo il bolo ev, si utilizza la via sottocutanea. L'utilizzo di questo farmaco, che può trovare indicazione d'uso quando è necessario il monitoraggio laboratoristico dell'effetto anticoagulante, come nei pazienti con peso corporeo molto basso o molto elevato o con insufficienza renale di grado medio-severo, esula quindi da questa guida.

### ► Eparine a basso peso molecolare (EBPM)

La terapia della TVP con EBPM per via sottocutanea si è dimostrata sicura ed efficace, almeno quanto il trattamento con ENF.

Le EBPM hanno un'attività anticoagulante più prevedibile della ENF in virtù del fatto che interagiscono meno con le proteine plasmatiche diverse dall'AT III e con le piastrine (ciò che si associa con una minore incidenza di effetti non desiderati), e hanno un'azione strettamente dose-dipendente; ciò rende possibile una terapia a dosi fisse in base al peso corporeo del paziente, senza necessità del monitoraggio di laboratorio della loro attività. Queste caratteristiche le rendono preferibili, in particolar modo in alcune categorie di pazienti, e hanno di fatto consentito l'adozione di nuove strategie terapeutiche, come il trattamento domiciliare della TVP. Numerosi trials hanno valutato varie EBPM, in confronto con il trattamento convenzionale con ENF. Sono ancora scarsi gli studi di comparazione fra le varie EBPM, ma i dati attualmente disponibili (*Boneu 1993*) sembrano dimostrare una sostanziale equivalenza nell'efficacia. La azione delle EBPM va misurata sulla attività anti-Xa. Peraltro, resta controverso se questo parametro rispecchi il rischio emorragico. Anche se il monitoraggio di laboratorio non è considerato strettamente necessario (punto di forza di questa forma di terapia), esso va raccomandato in presenza di insufficienza renale (*Cadroy 1991*) e in soggetti con peso corporeo eccessivamente basso o eccessivamente elevato.











Sono raccomandabili anche controlli della conta piastrinica, perché il rischio di trombocitopenia, seppure ridotto, non è completamente eliminato con le EBPM; inoltre, esse dovrebbero essere usate con cautela nei pazienti con pregressa trombocitopenia eparino-indotta, per la possibilità di reattività crociata (*Horellou 1984, Vitoux 1986*); alcuni autori sostengono che dovrebbero essere del tutto evitate (*Warkentin 1995*), posizione condivisa dal gruppo di lavoro congiunto delle Società firmatarie di questa guida.

Le EBPM possono trovare una indicazione anche nel trattamento della TVP nella fase post-acuta, in alternativa alla TAO, nei pazienti in cui i farmaci anti-vitamina K siano controindicati (ad esempio gravidanza).

Alcuni studi hanno evidenziato una sostanziale equivalenza tra EBPM e TAO quanto a recidive tromboemboliche ed eventi emorragici nel breve periodo.

Questo tipo di trattamento può risultare utile anche in pazienti con TVP secondaria a condizioni di rischio transitori (ad esempio traumi), in mono-somministrazione giornaliera, per cicli terapeutici brevi (poche settimane), tenendo conto che alcuni studi hanno documentato che una terapia inferiore alle 6 settimane è sufficiente in questo tipo di pazienti (*The Research Committee of the British Thoracic Society 1992, Schulman 1995, Levine 1995*). Le molecole disponibili in Italia e il dosaggio riportato in scheda tecnica sono riportati nella Tab. 7.

**TAB. 7 EBPM disponibili in Italia (esclusa fascia H)**

MOLECOLA E CONFEZIONI		DOSAGGIO PER PROFILASSI TVP	DOSAGGIO PER TERAPIA TVP
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dalteparina sodica</b> 2.500 U conf. da 6 fiale 0,2 ml 5.000 U conf. da 6 fiale 0,2 ml</li> </ul>	 	Rischio moderato 2.500 U/die Rischio elevato 5.000 U/die	200 U/Kg una volta al di oppure 100 U/Kg due volte al di non superare le 18.000 U/die
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Enoxaparina sodica</b> 2.000 U conf. da 6 fiale 0,2 ml 4.000 U conf. da 6 fiale 0,4 ml 6.000 U conf. da 2 fiale 0,6 ml 8.000 U conf. da 2 fiale 0,8 ml 10.000 U conf. da 2 fiale 1,0 ml</li> </ul>	 	Rischio moderato 2.000 U/die Rischio elevato 4.000 U/die	100 U/Kg due volte al di
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Nadroparina calcica</b> 2.850 U conf. da 6 fiale 0,3 ml 3.800 U conf. da 6 fiale 0,4 ml 5.700 U conf. da 10 fiale 0,6 ml 7.600 U conf. da 10 fiale 0,8 ml 9.500 U conf. da 10 fiale 1,0 ml</li> </ul>	 	Rischio moderato 2.850 U/die Rischio elevato 3.800-5.700 U/die (2.850 U/die se peso <50 kg)	95 U/Kg due volte al di
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Nadroparina calcica 19.000 UI/ml (monosomministrazione)</b> 11.400 U conf. da 2 siring. 0,6 ml preriempite 15.200 U conf. da 2 siring. 0,8 ml preriempite 19.000 U conf. da 2 siring. 1,0 ml preriempite</li> </ul>		Indicata solo in terapia	190 U/Kg una volta al di *
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Parnaparina sodica</b> 3.200 U conf. da 6 fiale 0,3 ml 4.250 U conf. da 6 fiale 0,4 ml 6.400 U conf. da 6 fiale 0,6 ml</li> </ul>	 	Rischio moderato 3.200 U/die Rischio elevato 4.250 U/die	6.400 U/kg due volte al di
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Reviparina sodica</b> 1.750 U conf. da 2 fiale " " 5 fiale " " 10 fiale 4.200 U conf. da 5 fiale " " 10 fiale</li> </ul>	 	Rischio moderato 1.750 U/die Rischio elevato 4.200 U/die	90 U/kg due volte al di

\* Nadroparina calcica in monosomministrazione presente sul mercato dal 4 marzo 2002

I principali effetti indesiderati, non legati al rischio emorragico, sono riportati in Tab. 8.

**TAB. 8 Effetti indesiderati di tipo non emorragico (estremamente rari)**

• NECROSI CUTANEA, GENERALMENTE NEL PUNTO D'INIEZIONE (precedute da porpora, o placche eritematose dolenti)
• REAZIONI CUTANEE
• EOSINOFILIA (reversibile alla sospensione del trattamento)
• AUMENTO, SOLITAMENTE TRANSITORIO, DELLE TRANSAMINASI
• PRIAPISMO
• TROMBOCITOPENIA
• IPERKALIEMIA (per riduzione produzione aldosterone surrenalico) in soggetti già a rischio d'iperkaliemia

## Trattamento domiciliare

L'introduzione delle EBPM rende possibile la terapia domiciliare della TVP. Per terapia domiciliare si intende, in realtà, la non ospedalizzazione dei pazienti.

L'interesse per questa modalità di trattamento consiste nella abolizione o contenimento dei costi sanitari legati alla ospedalizzazione (*Van Der Belt 1998*), dato che il trattamento in regime ospedaliero, anche se volto alla dimissione precoce, attraverso una embricazione anticipata dell'anticoagulante orale, può comportare comunque una degenza media compresa fra 5 e 10 giorni.

Tutti i dati della letteratura concordano sul vantaggio economico della non ospedalizzazione (*Lindmarker 2000, Boccolan 2000, Tillman 2000, Lindmarker 1996, Tillman 2000, Estrada 2000*). Vi è inoltre consenso sulla pari efficacia, in pazienti adeguatamente selezionati, della terapia domiciliare rispetto a quella ospedaliera (*Levine 1996a, Koopman 1996*). Dopo aver posto diagnosi di certezza di TVP, il trattamento consiste nella somministrazione (possibilmente, autosomministrazione) ogni 12 h di una dose di EBPM s.c., aggiustata sul peso corporeo ed embricata con l'anticoagulante orale a partire dal giorno stesso o dal giorno successivo, fino al raggiungimento dell'effetto terapeutico dell'anticoagulante orale (INR tra 2 e 3), normalmente dopo circa 5-6 giorni. Questo regime non richiede il monitoraggio dell'aPTT. Attualmente è a disposizione la nuova formulazione di una EBPM (Nadroparina Calcica) che permette la monosomministrazione giornaliera.

Il primo problema che si pone è la selezione dei pazienti gestibili senza ospedalizzazione. Negli studi che hanno dimostrato la validità della terapia domiciliare (*Levine 1996a, Koopman 1996*) sono stati adottati criteri che hanno portato ad escludere 1491 soggetti su 2230 e 216 su 692, rispettivamente. Tali criteri comprendevano: storia di pregressa TVP o EP, EP sintomatica concomitante, problemi emorragici, ulcera peptica attiva, deficit della coagulazione, presenza di altre malattie, gravidanza, considerazioni logistiche, potenziale non-compliance, desiderio di essere ospedalizzati, repulsione per l'autoiniezione.

Dunque, più del 50% dei pazienti considerati è stato ritenuto non idoneo al trattamento domiciliare. Anche se più recentemente alcuni autori hanno dimostrato la possibilità di estendere la terapia domiciliare dall'80% (*Wells 1998; Schwarz 2001, O'Saughnessy 2000, Labas 2000*) al 90% (*Tillman 2000*) dei pazienti ambulatoriali, è ragionevole pensare che nella pratica clinica corrente

sia possibile proporre la terapia domiciliare a circa la metà dei pazienti. In questi stessi studi la causa preponderante di esclusione è stata la compresenza di altre malattie. In questo senso, vanno tenute in particolare considerazione le affezioni che espongono ad un eccesso di rischio emorragico, come le epatopatie, le piastrinopenie, le coagulopatie in genere, e la tendenza alla caduta a terra negli anziani.

Ma la presenza o la assenza di condizioni di questo tipo può non risultare ovvia in pazienti ambulatoriali, per i quali dunque può essere imprudente decidere circa un trattamento domiciliare, senza prima avere espletato una serie di accertamenti mirati e senza aver consultato il MMG, nel caso debba essere poi lui a gestire terapia e sorveglianza. L'EP rimane l'evenienza maggiormente temuta nei pazienti con TVP.

Anche se la evenienza di una EP clinicamente manifesta e minacciosa per la vita in pazienti trattati con eparina è molto rara (per esempio, 9 su 900 casi negli studi citati), si stima che più del 40% dei pazienti con TVP prossimale presenti deficit perfusori polmonari scintigrafici ad alta probabilità di EP (*Dorfman 1987, Huisman 1989, Cuppini 1991, Monreal 1992, Lusiani 1996*). Per quanto, come già citato (*Partsh 1997*), non sembra che il trattamento domiciliare e la deambulazione precoce aggiungano rischio embolico, non è definitivamente chiarito se i pazienti con EP asintomatica rappresentino una categoria a più alto rischio di recidive e richiedano una più intensa sorveglianza clinica nelle fasi iniziali della TVP.

Per questi motivi è evidente che la selezione dei soggetti che possono essere trattati a domicilio deve essere effettuata direttamente in ospedale e far parte dell'iter di valutazione diagnostico-prognostica standard. Le modalità ed i criteri di valutazione, per ovvi motivi, devono essere concordati con i MMG e devono essere ben noti a tutto il personale sanitario coinvolto.

Il secondo problema è come e da chi debba essere gestita la terapia e la sorveglianza domiciliare. Il trattamento domiciliare della TVP non emancipa un paziente dalla necessità di controlli clinici (giornalieri) e laboratoristici (almeno due volte alla settimana), almeno all'inizio della terapia.

Questo significa che il contenimento dei costi deriva in parte dal fatto di spostare oneri dal sistema sanitario pubblico ai singoli pazienti e alle loro famiglie, ciò che non sempre può risultare opportuno o accettabile.

La terapia domiciliare della TVP non è una modalità sbrigativa di trattamento, ed anzi richiede uno sforzo organizzativo aggiuntivo rispetto agli abituali standard assistenziali. Il paziente va istruito circa le modalità e il significato della terapia che è chiamato in parte ad autogestirsi (senza essere sovraccaricato di ansietà), deve trovare un accesso privilegiato in caso necessiti di consigli medici, e deve essere in contatto del personale medico o paramedico dedicato, quotidianamente nei primi giorni di trattamento, o in ambulatorio o a domicilio.

La terapia domiciliare della TVP non obbedisce alla legge del tutto o nulla: deve esistere una ovvia flessibilità nell'attuare strategie diverse da paziente a pazien-

te, comunque mirate al contenimento dei tempi di degenza e quindi dei costi, che vanno dal ricovero ordinario con dimissione precoce, al trattamento ambulatoriale, al trattamento domiciliare propriamente detto. Le condizioni minime per la dimissione precoce o per il trattamento ospedaliero (6° ACCP Consensus Conference 2001) sono riportate in Tab. 9.

**TAB. 9 Condizioni minime per la dimissione precoce o la terapia extraospedaliera**

• PAZIENTE IN CONDIZIONI STABILI CON INDICI VITALI NORMALI
• BASSO RISCHIO EMORRAGICO
• ASSENZA DI INSUFFICIENZA RENALE GRAVE
• POSSIBILITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DI EBPM O ANTICOAGULANTI ORALI CON MONITORAGGIO APPROPRIATO
• POSSIBILITÀ DI SORVEGLIANZA CLINICA AL FINE DI IDENTIFICARE TEMPESTIVAMENTE RECIDIVE TROMBOTICHE O COMPLICANZE EMORRAGICHE

Sono quindi possibili, nella stessa realtà locale, più modalità di intervento, a seconda della tipologia del paziente e delle possibilità di assistenza ambulatoriale o domiciliare. I modelli proponibili sono sostanzialmente due:

- 1) il paziente viene seguito con controlli ambulatoriali in ospedale (eventualmente presso un centro di sorveglianza della TAO, ove esistente) almeno fino alla stabilizzazione dei valori INR
- 2) il paziente viene seguito totalmente dal MMG.

Entrambe le possibilità, tra loro non incompatibili, richiedono comunque una precisa organizzazione e la certezza della collaborazione da parte del paziente. Se il paziente viene seguito dalla struttura ambulatoriale ospedaliera occorre che vi siano modalità concordate per informare di ciò il MMG; nel caso paziente, ospedale e MMG concordino sulla successiva gestione della TAO da parte del MMG, devono essere precisate le modalità di "passaggio" del paziente dall'ambulatorio ospedaliero all'ambulatorio del MMG. Nel caso si ipotizzi la gestione totalmente extraospedaliera (domicilio o ambulatorio del MMG) è indispensabile che il MMG indichi chiaramente la sua disponibilità (e l'assenza di controindicazioni in base a quanto a lui noto) al momento dell'invio in ospedale per gli accertamenti diagnostici. Nel caso il paziente giunga direttamente in ospedale è opportuno, nell'ipotesi di terapia domiciliare, che il personale contatti direttamente il MMG. In tutti i casi in cui non sia prevedibile una rapida presa in carico del paziente da parte del MMG o dell'ambulatorio ospedaliero (festività) è opportuno il ricovero. La terapia

domiciliare della TVP impone al MMG che desideri effettuarla un notevole impegno organizzativo. Oltre alle adeguate conoscenze teoriche è necessario:

- a) predisporre le misure per un controllo dell'INR
- b) avere la certezza di una somministrazione affidabile dei farmaci
- c) aver stabilito le procedure di contatto in caso di dubbi o problemi da parte del paziente.

Il controllo dell'INR può essere effettuato utilizzando un laboratorio e predisponendo i prelievi domiciliari. I problemi pratici sono ben noti e non meritano di essere approfonditi qui, se non per ribadire la necessità che la struttura pubblica si faccia carico del problema là dove si desidera favorire la diffusione delle cure domiciliari. Una possibilità alternativa è quella del controllo con apparecchi portatili, utilizzabili sia al domicilio del paziente sia in ambulatorio. L'affidabilità della metodica è nota, mentre rimane aperto il problema dei costi, sia per il MMG che per il paziente. L'educazione di pazienti e familiari è un momento essenziale. Richiede tempo e, soprattutto, la verifica che i punti fondamentali siano effettivamente acquisiti. La necessità di un riferimento medico in caso di dubbi o problemi è ineludibile. Le soluzioni sono diverse, a seconda delle singole realtà (medicina di gruppo, medico singolo, esistenza di un centro attivo 24 ore al giorno, ecc.). In ogni caso il paziente ed i familiari debbono essere istruiti su quando è necessario chiamare il medico o recarsi direttamente in ospedale e chi e come contattare in caso di necessità. Un esempio di materiale scritto da consegnare al paziente è riportato nella pagina seguente.



## Indicazioni per pazienti e familiari

Nelle vene profonde della gamba si è formato un trombo (un coagulo –“grumo”- di sangue) e la terapia che ha iniziato ha lo scopo di impedire l’ingrandimento del trombo e favorirne la dissoluzione.

Le iniezioni di (indicare nome e dosaggio) ..... devono essere praticate sottocute alle ore ..... e alle ore ..... Le istruzioni sono riportate nel foglio illustrativo; se vi fossero punti non chiari non bisogna esitare a contattare il medico. Nella sede dell’iniezione può comparire un alone bluastr/giallastro (tipo livido); è una situazione normale che si risolve senza alcun intervento entro pochi giorni. Differente è il caso in cui compaia una zona arrossata, indurita e dolente: in questo caso è necessario avvisare immediatamente il medico.

Le compresse che sta utilizzando (indicare nome) ..... servono a ridurre la capacità del sangue di coagularsi e vanno assunte alle ore ..... La dose iniziale è di ....., ma verrà modificata in base ai risultati degli esami del sangue che dovranno essere effettuati con regolarità durante tutto il periodo della terapia.

Mentre le iniezioni saranno sospese tra pochi giorni, quando gli esami del sangue indicheranno un adeguato livello di coagulazione, le compresse di anti-coagulante dovranno essere proseguite per un periodo minimo di ..... mesi.

Le cure che sono state iniziate sono assolutamente indispensabili e non vanno interrotte senza aver prima consultato il medico. In caso di qualsiasi dubbio non esitate a contattarlo.

**In modo particolare è necessario contattare immediatamente il medico nei seguenti casi:**

- comparsa di “gonfiore” (o aumento di quello già presente) alla gamba
- arrossamento, dolore alla gamba
- comparsa di febbre
- comparsa di dolori al torace
- lieve mancanza di respiro
- tosse di origine non chiara

Il vostro medico è contattabile ai seguenti numeri .....

Nei giorni festivi è necessario rivolgersi a ..... (indicare se guardia medica o centro ospedaliero) al seguente numero .....

Nel caso di improvvisa grave mancanza di respiro o di perdita di coscienza è indispensabile chiamare immediatamente il 118.



### Sintesi

- Il trattamento domiciliare della TVP non deve essere attuato indiscriminatamente in tutti i pazienti.
- In ogni paziente vanno valutati i rischi legati alle condizioni potenzialmente emorragiche e alla compresenza di altre malattie.
- Vanno esclusi i pazienti con pregressa TVP o EP, disturbi emorragici in atto, ulcera peptica attiva, deficit della coagulazione noti, sospetta EP.
- Vanno altresì ospedalizzati tutti i pazienti per i quali il costante monitoraggio clinico nelle fasi di istituzione della terapia anticoagulante appare imprescindibile (chirurgia recente, traumi recenti, ipertensione arteriosa non controllata, insufficienza renale con creatinemia > 2 mg/dl, insufficienza epatica).
- I pazienti trattati a domicilio devono fornire garanzie di idoneità in termini di affidabilità per l'autoiniezione di eparina sotto-cute e devono ricevere materiale informativo scritto.
- Devono essere presenti le condizioni per il monitoraggio della terapia e per un tempestivo contatto con il MMG o con l'ospedale in caso di complicanze.
- Il trattamento domiciliare non deve costituire un onere improprio per il paziente e la sua famiglia in termini di spesa farmaceutica, necessità di spostamenti, etc.

## Terapia anticoagulante orale (TAO)

La necessità di un trattamento anticoagulante prolungato nella maggior parte delle TVP, inteso quale prevenzione della estensione della trombosi e delle recidive tromboemboliche, è inequivocabilmente dimostrata (*Hull 1982, The Research Committee of the British Thoracic Society 1992, Kearon 1999*). La terapia orale con farmaci anti-vitamina K è risultata efficace e pratica, ma richiede continui aggiustamenti di dosaggio (soprattutto all'inizio) per poter garantire da un lato l'efficacia, dall'altro la sicurezza. Il warfarin (dicumarolico) costituisce il prototipo di questi farmaci, e ad esso si farà riferimento, se non diversamente specificato. Come già descritto precedentemente, gli orientamenti attuali prevedono la somministrazione contemporanea di eparina e AO, all'inizio del trattamento della TVP, con controlli dell'aPTT e dell'INR (*Gallus 1986, Verstraete 1990, Hull 1990b*). Questa doppia terapia consente di raggiungere molto rapidamente livelli adeguati di anticoagulazione (cosa possibile con l'eparina) e di impedire l'emergenza di un effetto protrombotico paradossale del AO, che inizialmente, riducendo l'attività anche della proteina C (anticoagulante fisiologico, vitamina K-dipendente, a breve emivita), tende a sbilanciare l'equilibrio emostatico in senso non desiderato. L'eparina viene somministrata fino al raggiungimento pieno e la stabilizzazione, per almeno 2 giorni, dell'effetto del AO, e generalmente sono richiesti 5 giorni di terapia combinata.

### ►► Complicanze

La complicanza più frequente durante la TAO è costituita dalle manifestazioni emorragiche. L'incidenza globale di complicanze emorragiche, nello studio italiano ISCOAT (*Palareti 1996b*), è risultata del 7.6% anni/paziente di trattamento, di cui 0.25% fatali (emorragie cerebrali), 1.09% maggiori, 6.2% minori. I fattori di rischio correlati alle complicanze emorragiche in corso di TAO sono elencate nella Tab. 10; le complicanze non emorragiche sono poco frequenti (Tab. 11). La condotta da tenere in caso di sovradosaggio o di complicanze emorragiche sono descritte rispettivamente nelle Tab. 12 e Tab. 13 (raccomandazione F.C.S.A.). Nelle emorragie più gravi, è possibile ricorrere alla infusione di plasma fresco (che implica una espansione della volemia, e il rischio di trasmissione di virus), o di concentrati di complesso protrombinico (che implicano il rischio di complicanze trombotiche).

**TAB. 10 Fattori di rischio di complicità emorragica durante TAO**

• ETÀ > 65 ANNI
• PREGRESSO STROKE
• PREGRESSO SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE
• INSUFFICIENZA RENALE
• ANEMIA

**TAB. 11 Complicanze non emorragiche della TAO**

• NECROSI CUTANEA ( <i>in genere se presente deficit proteina C o proteina S, o sindrome da anticorpi antifosfolipidi</i> )
• REAZIONI DA IPERSENSIBILITÀ
• ERITEMI CUTANEI
• ALOPECIA
• SINDROME DEL DITO BLU ( <i>microcristalli di colesterina</i> )

**TAB. 12 Condotta terapeutica in caso di sovradosaggio in assenza di emorragie**

Se l'INR è al di sopra del range terapeutico, ma inferiore a 5,0; senza emorragie né condizioni che richiedano un rapido ritorno al range: <b>ridurre la dose.</b>
Se l'INR è superiore a 5,0, ma inferiore a 8,0, senza emorragie: <b>la dose va sospesa e quindi ridotta</b> ; In alternativa, possono essere somministrati 2 mg di Vitamina K1 per os; questo approccio è preferibile quando l'INR sia > 7,0, nei pazienti a più alto rischio emorragico e ogniqualvolta sia indicato un rapido ripristino dei normali livelli di anticoagulazione (chirurgia, indagini invasive, ecc.). Valori di INR nel range terapeutico si ottengono abitualmente entro 24 h; in caso contrario si potrà dare una dose aggiuntiva di 2 mg di Vitamina K1.
Per valori di <b>INR superiori a 8</b> , senza complicanze emorragiche si raccomanda la <b>somministrazione di 3-5 mg di Vitamina K1 per os, con sospensione della dose per due giorni e controllo entro 48 h con eventuale ulteriore somministrazione di Vitamina K1.</b>

**TAB. 13 Condotta da tenere in caso di emorragia**

INR > 4,5; CON EMORRAGIE MINORI	Sospendere la TAO per 1-3 gg quindi controllo; Somministrare vit. K1 0,5-2 mg per os (secondo alcuni e.v.); Controllo urgente emocromo.
EMORRAGIE MINORI CON INR NEL RANGE TERAPEUTICO	Prima di sospendere la TAO occorre ricercare una possibile patologia locale.
EMORRAGIE MAGGIORI CON QUALSIASI INR	Sospendere la TAO; normalizzare la coagulabilità del sangue somministrando vit.K1 5-10 mg e.v. lenta e/o plasma fresco congelato (ca. 150 ml/10 Kg) o, in alternativa, concentrati protrombinici (35-50 U FIX/Kg) + concentrato di FVII (20 U/Kg)

## ▶▶ Controindicazioni assolute e relative

Controindicazioni assolute e relative sono descritte nella Tab. 14. Gli anticoagulanti orali passano la barriera placentare e sono teratogeni.

Nel periodo compreso dalla fine del primo trimestre alla 36<sup>a</sup> settimana di gravidanza, la somministrazione di AO può essere presa in considerazione esclusivamente per alcune condizioni cliniche selezionate (TVP, EP, malattie mieloproliferative con pregresso tromboembolismo, difetti coagulativi congeniti con pregresso tromboembolismo, protesi valvolari meccaniche), anche se ad alto rischio tromboembolico evitando, se possibile, l'uso di anticoagulanti i primi tre mesi, può essere più prudente usare le EBPM per tutta la gravidanza.

È consentito l'uso degli AO da parte della madre che allatta (*Orme 1977, McKenna 1983*).

In caso di un'emorragia maggiore, la ripresa della terapia può essere ridiscussa dopo circa 1 mese dall'evento clinico. Non esistono ancora dati che dimostrino che dosaggi ridotti di AO, sufficienti a mantenere l'INR tra 1.5 e 2, siano in grado di minimizzare i rischi emorragici, a parità di efficacia.

## ▶▶ Profilassi secondaria della TVP: durata ottimale della terapia anticoagulante

La durata ottimale della TAO dopo un primo episodio di TVP è ancora oggetto di dibattito. Criterio fondamentale di scelta è la possibilità di recidiva, che varia da un paziente all'altro, a seconda della persistenza o meno delle condizioni di rischio iniziali.

Tuttavia sta ricevendo credito il concetto di considerare la TVP idiopatica non come malattia episodica, bensì come espressione di una condizione cronica ad andamento accessoriale; questa visione implica la necessità di un trattamento cronico a tempo indeterminato, che, tuttavia, comporta un rischio emorragico. Dunque, nella scelta circa la durata della TAO ci si trova di fronte ad una decisione di grande impatto clinico, che richiede di essere supportata da evidenze solide, di cui ancora non disponiamo (*Prins 1999*).

Nella pratica corrente, attualmente i pazienti al primo episodio di TVP vengono trattati con TAO per 3-6 mesi. Una eventuale protrazione è basata su scelte pragmatiche. Al fine di fondare scelte razionali, è significativo distinguere 3 gruppi principali di pazienti:

- 1) pazienti con TVP associata ad un fattore di rischio reversibile (intervento chirurgico, immobilizzazione prolungata, trauma con distruzione di tessuti, scompenso cardiaco congestizio, terapia estroprogestinica) o potenzialmente tale (obesità grave, sindrome da anticorpi antifosfolipidi acquisita)

TAB. 14 Controindicazioni assolute e relative della TAO

<p><b>ASSOLUTE</b></p>	<p>GRAVIDANZA (<i>primo trimestre; ultime 6 settimane</i>)            EMORRAGIA MAGGIORE (<i>entro 1 mese dall'insorgenza dell'evento</i>)</p>
<p><b>RELATIVE</b></p>	<p>ETÀ AVANZATA (<i>&gt; 80 anni</i>)            PAZIENTE NON COLLABORANTE            ALCOOLISMO            IPERTENSIONE GRAVE            ENDOCARDITE BATTERICA            PERICARDITE            INSUFFICIENZA CARDIACA GRAVE            ANEURISMA AORTA ADDOMINALE            INSUFFICIENZA RENALE GRAVE            BIOPSIA RENALE RECENTE            RECENTE ACCIDENTE CEREBRALE NON EMBOLICO            RECENTE CHIRURGIA / TRAUMA SNC O OCCHIO            ANEURISMI CEREBRALI            ARTERIOSCLEROSI AVANZATA            ULCERA PEPTICA ATTIVA            VARICI ESOFAGEE            ERNIA IATALE            DIVERTICOLOSI COLON            MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI            INSUFFICIENZA EPATICA GRAVE            MALATTIE BILIARI            BIOPSIA EPATICA RECENTE            MALNUTRIZIONE            DIETE PER CALO PONDERALE            TIREOTOSSICOSI            MIXEDEMA            PREESISTENTI DIFETTI EMOSTASI            PIASTRINOPENIA            PIASTRINOPATIA            MENOMETRORRAGIE            RETINOPATIA            PUNTURA LOMBARE            INIEZIONI ARTERIOSE</p>

- 2) pazienti con TVP associata ad un fattore di rischio persistente, geneticamente determinato (deficit di ATIII, di PC, di PS, resistenza alla PCa, fattore V Leiden, variante della protrombina G20210A, iperomocisteinemia - condizioni unificate nella dizione di trombofilia ereditaria) o acquisito (sindrome anticorpi antifosfolipidi primaria, malattia neoplastica)
- 3) pazienti con TVP idiopatica, ovvero non associata a fattori di rischio noti.

Sulla base delle evidenze disponibili, a scopo orientativo, è possibile giungere alle seguenti conclusioni.

I pazienti con TVP associata ad un fattore di rischio reversibile possono giovare di una TAO breve (3-6 mesi), dato il minor rischio di recidiva cui sono sottoposti; anche se non vi è consenso unanime, può essere contemplato anche un trattamento di 4-6 settimane, considerato efficace e sicuro da taluni sulla base di alcune evidenze; il trattamento va protratto oltre i termini sopra indicati, di fronte al persistere del rischio.

I pazienti con TVP associata ad un fattore di rischio persistente (trombofilia ereditaria, malattia neoplastica) o idiopatica (compresa la sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria) potrebbero giovare di TAO più prolungata (1 anno) o anche protratta a tempo indeterminato; tuttavia una tale decisione deve essere improntata dalla prudenza, considerando che non tutte le condizioni trombofiliche hanno la stessa penetranza clinica e che il rischio di emorragie maggiori è pari al 3% per anno e di emorragie cerebrali pari allo 0,5% per anno.

Nei pazienti con TVP idiopatica, al primo episodio, è stato dimostrato recentemente (*Agnelli 2001*) come la prosecuzione della TAO per un anno non comporti riduzione di recidive rispetto al trattamento per tre mesi. In questo studio le recidive sono state inferiori durante la prosecuzione della TAO oltre i tre mesi, ma il loro numero è aumentato rapidamente alla sospensione della TAO stessa allo scadere dell'anno, annullando l'apparente vantaggio di un più lungo periodo di trattamento.

In attesa di ulteriori studi, esiste un consenso sull'opportunità di proseguire la TAO per almeno 3-6 mesi dopo una TVP idiopatica.

Può essere poi utile una attenta sorveglianza clinica per i primi sei mesi che seguono la sospensione della terapia. I pazienti con recidiva di TVP presentano più frequentemente trombofilia (*Simioni 2000*) e devono essere valutati per questo problema (vedi oltre).

In caso sia presente trombofilia o non siano stati identificati fattori di rischio transitori potenzialmente responsabili della recidiva, la TAO può essere seguita indefinitivamente.

In ogni caso, un esame US va eseguito al momento di sospendere il trattamento anticoagulante e ripetuto (in genere ogni 6 mesi) in caso di persistenza di anomalie trombotiche, fino a confermare la stabilità del quadro residuo.



### Sintesi

- TAO protratta per 3-6 mesi in caso di:
  - a) presenza di fattori di rischio reversibili
  - b) primo episodio di TVP idiopatica

La TAO va prolungata anche oltre questo periodo nel caso di fattore di rischio persistente.

- TAO: durata da stabilirsi caso per caso (centro specialistico) in presenza di primo episodio di TVP associata a trombofilia.
- TAO a tempo indeterminato in caso di TVP recidivanti.

## ►► Terapia trombolitica

Gli agenti trombolitici presentano numerosi potenziali vantaggi nei confronti della terapia anticoagulante nel trattamento della TVP; in particolare per la prevenzione della sindrome post-trombotica.

Questi vantaggi comprendono la capacità di lisare il trombo e ripristinare un normale flusso venoso, riducendo il danno valvolare e prevenendo l'ipertensione venosa. Il loro uso introduce tuttavia un sostanziale rischio emorragico e non esistono prove convincenti che essi prevenivano le complicanze a lungo termine (sindrome post-trombotica).

Dunque, il ruolo di questa categoria di farmaci è ristretto alle condizioni più gravi (TVP massiva con gangrena venosa incipiente) ed è riservato all'ambiente ospedaliero specialistico.

## ►► Filtri cavali

I filtri cavali sono dispositivi meccanici che, posizionati nella vena cava inferiore (VCI), preferibilmente al di sotto dello sbocco delle vene renali, impediscono la migrazione al letto vascolare polmonare degli emboli staccatisi da un trombo venoso situato a monte (*Becker 1992*).

I filtri cavali sono dispositivi sicuri, validi e semplici da impiantare, ma non rappresentano una protezione aggiuntiva nei pazienti con malattia tromboembolica e che possono essere trattati efficacemente con terapia anticoagulante (*Kaufman 1995*).

Sono pertanto da prendere in considerazione solo in presenza di inefficacia o impossibilità della terapia anticoagulante o in situazioni particolari, di pertinenza specialistica.

## ▶▶ Trombectomia chirurgica

La trombectomia chirurgica è stata per lungo tempo il sistema più rapido per la risoluzione delle trombosi iliaco-femorali, con buoni risultati a distanza sia per quanto riguarda la pervietà che per la prevenzione della sindrome post-trombotica. (*Lindhagen 1978*). L'impiego di farmaci fibrinolitici prima dell'instaurarsi di un danno valvolare irreversibile, aveva contribuito all'abbandono di questa tecnica. Per questo motivo si è ritenuto indicato un trattamento chirurgico solo nei casi con controindicazione alla trombolisi, con trombi di recente formazione e nella flegmasia cerulea grave (*Browse 1993*). Le aspettative teoriche dei farmaci trombolitici, negli arti inferiori, non sono state confermate dall'esperienza.

Vi è stata pertanto una ridefinizione del trattamento chirurgico delle trombosi venose, attraverso l'identificazione di alcune indicazioni selettive, rappresentate principalmente dalla flebite ischemizzante e dalla trombosi flottante iliaco-cavale (*Lors 1990*).

La trombectomia risulta possibile o efficace solo nei pazienti con trombosi di durata inferiore ai 15 giorni, anche se i migliori risultati si ottengono nelle trombosi inferiori ai 7 giorni. La mortalità chirurgica è estremamente modesta o assente ed i risultati tardivi sembrano particolarmente buoni.

## La sindrome post-trombotica (SPT)

La sindrome post-trombotica (SPT) costituisce una complicanza cronica della TVP. Si presenta con uno spettro di alterazioni che vanno dall'edema cronico alle ulcere crurali flebostatiche, e che hanno come denominatore comune l'insufficienza valvolare delle vene profonde e delle perforanti del polpaccio, e l'ipertensione venosa deambulatoria. Può essere causa di invalidità anche grave. La sua incidenza non è ben definita, perché gli studi sono limitati e le loro conclusioni differiscono in modo sostanziale; una delle ragioni risiede probabilmente nella disomogeneità dei criteri adottati per la diagnosi di SPT. Va tenuto presente che manifestazioni cliniche sovrapponibili a quelle della SPT sono comunemente presenti anche in pazienti con insufficienza venosa cronica di eziologia diversa o ignota (*Nelzen 1991*). Inoltre può essere difficile, in assenza di una adeguata documentazione, distinguere gravi sequele post-trombotiche da recidive di TVP.

### ►► Elasto compressione

Elementi fisiopatologici che caratterizzano la TVP sono la distruzione parziale o completa delle valvole venose, l'ipertensione venosa attiva, la riduzione della capacità fibrinolitica tessutale e l'alterazione dell'omeostasi del microcircolo venulare. La contenzione elastica è in grado di intervenire positivamente su alcuni se non su tutti questi elementi, con la sua capacità di realizzare una spinta pressoria che si contrappone dall'esterno all'ipertensione e alla stasi venosa e che contribuisce a garantire la funzione di pompa dei gruppi muscolari al di sopra dei quali si realizza la contenzione.

L'utilità della contenzione elastica, con calza antitrombo o con bendaggio fisso adesivo nella fase iniziale e con calza elastica (40 mmHg) dalla dimissione, è stata confermata da studi osservazionali che dopo 5 anni di follow-up in pazienti con recente TVP hanno osservato una sindrome post-trombotica di entità moderata solo nel 12% della popolazione controllata e di entità maggiore (ulcera o recidiva di TVP) solo nel 6% dei pazienti (*Villalta 1994*). Recentemente, è stato dimostrato (*Brandijes 1997*) che l'applicazione precoce della contenzione elastica (entro 2-3 settimane dalla comparsa della malattia) riduce l'incidenza della sindrome post-trombotica sino al 50%.

## ► Impiego della contenzione elastica nella TVP

### Fase iniziale di ricovero

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

### Fase di deambulazione

Si raccomanda l'impiego di calza elastica graduata a forte compressione (= 40 mmHg) nella fase precoce della TVP. La compressione deve essere esercitata fino al punto più alto in cui si evidenzia la presenza di trombosi. Nei mesi successivi la contenzione può essere esercitata mediante l'impiego di calze a minor grado di compressione (18-25 mmHg).

La tipologia delle calze in commercio è riportata nella Tab. 15.

TAB. 15 Tipologia di calze elastocompressive in commercio

CALZA/COLLANT DI PREVENZIONE		CALZA/COLLANT TERAPEUTICA	
70	Den. (10-12 mm Hg)	KKL 1 <sup>a</sup>	-1 <sup>a</sup> classe - (20-30 mmHg)
140	Den. (15-18 mm Hg)	KKL 2 <sup>a</sup>	-2 <sup>a</sup> classe - (30-40 mmHg)
		KKL 3 <sup>a</sup>	-3 <sup>a</sup> classe - (40-50 mmHg)
		KKL 4 <sup>a</sup>	-4 <sup>a</sup> classe - (50-60 mmHg)



### Esempio di istruzioni da fornire al paziente

- Le calze vanno indossate al mattino, prima di scendere dal letto.
- Si infila prima il piede e poi, dopo aver fatto passare il tallone, si srotola la rimanente lunghezza, precedentemente arrotolata su sé stessa, aiutandosi con il palmo delle mani, dal basso verso l'alto, senza mai tirare dal bordo o con le unghie.
- I piedi e le gambe devono essere ben asciutti; lo scorrimento può essere favorito con un po' di talco.
- Lavare in acqua tiepida con sapone neutro; non strizzare e far asciugare lontano da fonti dirette di calore, avvolte in un asciugamano e mai appese (per non alterare le fibre elastiche).

La contenzione elasto-compressiva mantiene un valore decisivo anche quando la SPT si è costituita, riducendone la gravità e ritardandone la evoluzione sfavorevole. Non esistono trattamenti farmacologici alternativi di collaudata utilità, mentre è di fondamentale importanza che il paziente sia istruito a rispettare alcune semplici norme igieniche e posturali: svolgere una vita attiva, praticare una moderata attività fisica (camminare, nuotare), ridurre il peso corporeo, evitare traumatismi delle gambe, dormire appoggiando l'arto in posizione antideclive. È possibile concludere che in pazienti adeguatamente trattati con farmaci anti-coagulanti e protetti da calze elastiche graduate, l'incidenza della SPT è notevolmente più bassa di quanto generalmente ritenuto in passato. Le sequele sono piuttosto precoci, intervenendo nella maggior parte dei casi entro due anni dall'episodio di TVP, e privilegiano i pazienti che sviluppano uno o più episodi di recidiva omolaterale. Non sembra esserci correlazione tra la frequenza e la gravità della SPT e l'estensione iniziale della trombosi.



#### **Sintesi**

- Il trattamento della SPT è eminentemente preventivo e si deve basare su diagnosi e terapia tempestive della TVP in fase acuta e in fase di recidiva, e su contenzione elastocompressiva (particolarmente rigorosa durante i primi 2 anni) dopo una TVP di qualsiasi estensione e gravità.
- La contenzione elastocompressiva (unitamente alla osservazione di semplici norme igienico-comportamentali) rimane presidio fondamentale anche nella SPT costituita, dove mancano terapie alternative di provata efficacia.

## La trombosi venosa dell'arto superiore (TVAS)

La trombosi dell'arto superiore (TVAS) rappresenta circa il 2-5% di tutte le trombosi. Coinvolge di regola la vena ascellare e la vena succlavia fino al suo ingresso nel torace, con varia estensione delle vene più distali dell'arto superiore e delle vene superficiali. L'incidenza maggiore si osserva nei portatori di cateteri venosi centrali (fino al 28% dei casi) (*Martinelli 1997, Hingorani 1997, Adelman 1997, Semba 1998*). Una delle cause più frequenti di insorgenza spontanea di TVAS è rappresentata dalla compressione a livello costo-clavicolare, uno degli elementi che costituiscono lo stretto toracico superiore, assieme al triangolo scalenico, al tendine del piccolo pettorale ed all'arco ascellare di Langer. In questa zona sono spesso presenti anomalie anatomiche. È frequente quindi l'insorgenza di trombosi in soggetti affetti da sindrome dello stretto toracico (di cui può essere la manifestazione iniziale), spesso in rapporto a sforzi fisici, e localizzata all'arto dominante in soggetti giovani (70% della totalità dei casi) (*Rutherford 1998*). Tipicamente, in questo tipo di soggetti i movimenti di abduzione del braccio provocano (o accentuano) la compressione della vena succlavia (ma anche dell'arteria e del plesso nervoso) al passaggio costo-clavicolare, lesionandone le pareti (dove, a lungo andare, si inducono fenomeni di iperplasia intimale) (*Hood 1997*); in occasione di attività fisica particolarmente intensa (quando anche disidratazione e emoconcentrazione possono entrare in gioco) (*Stratton 1991*), questa situazione può sfociare in una trombosi; si parla per questo di trombosi da sforzo. Tuttavia, non sempre è riconoscibile questa sequenza di eventi, e la trombosi può insorgere in maniera apparentemente del tutto spontanea; in questi casi può essere utile verificare la presenza di trombofilia (*Heron 2000*). La TVAS viene generalmente considerata benigna, ma in realtà si complica frequentemente con embolia polmonare e con sequele persistenti all'arto superiore (edema cronico). L'incidenza di embolie polmonari sintomatiche riportata in letteratura oscilla fra 4 e 12% e risulta più alta in casistiche di pazienti affetti da neoplasie e di portatori di cateteri (*Hingorani 1997, Prandoni 1997b, Marie 1998*).

### ▶▶ Diagnosi

Il riconoscimento clinico della TVAS è generalmente più agevole di quello della

TVP degli arti inferiori: edema e cianosi del braccio, stancabilità e senso di pesantezza dell'arto dopo un breve esercizio fisico, comparsa di un reticolo venoso nella regione della spalla (collaterali compensatorie), talora riscontro di una vena ascellare turgida e incomprimibile, orientano decisamente verso la diagnosi di TVAS. Cionondimeno, anche in questo caso il sospetto clinico deve sempre essere confermato da una indagine strumentale, prima di iniziare un trattamento; di scelta sono gli US (nella modalità CUS e ecocolordoppler) che costituiscono l'esame di prima scelta mostrando elevati valori di sensibilità e specificità. Va inoltre considerato che alcuni pazienti con TVAS permangono asintomatici, e ciò in rapporto al rapido instaurarsi di circoli collaterali. Anche la presenza di una sottostante condizione di sindrome dello stretto toracico richiede una conferma strumentale (studio dinamico), che tuttavia può essere eseguita solo a trombosi risolta.

## ► Terapia della TVAS

Per la possibile indicazione al trattamento trombolitico è sempre opportuno l'invio in ospedale.

Nei pazienti con trombosi da oltre 1 settimana o con controindicazioni alla fibrinolisi (come nelle trombosi associate a neoplasie), è indicato il trattamento anticoagulante (eparina seguita da TAO) con modalità analoghe a quello delle TVP degli arti inferiori.

In caso di sospetto clinico (considerato generalmente attendibile) è utile iniziare con EBPM nel caso sia impossibile inviare immediatamente il paziente in ospedale.

### Sintesi

- In caso di sospetta TVAS è indicato l'invio in ospedale per una rapida definizione diagnostica.
- Lo studio dinamico dello stretto toracico, ove indicato, va eseguito a trombosi risolta.
- Le modalità della terapia eparinica e la durata della TAO sono analoghe a quelle delle TVP degli arti inferiori.
- Nei casi di trombosi da compressione costo-clavicolare, risolta dalla trombolisi, la terapia anticoagulante dovrebbe essere protratta fino alla risoluzione chirurgica della compressione.



## Le tromboflebiti superficiali (TFSup)

### ▶▶ Diagnosi

La diagnosi di tromboflebite delle vene superficiali (TFSup) è essenzialmente clinica: infiammazione, indurimento, eritema e dolenzia lungo il decorso anatomico delle vene superficiali rendono questa condizione facilmente riconoscibile. Lo studio US (CUS) è indicato soprattutto per valutare l'estensione del processo trombotico (che può non coincidere con l'estensione del processo infiammatorio) (*Lohr 1992*), ma soprattutto per escludere la sua propagazione alle vene del sistema profondo. Per questo motivo, un esame strumentale mirato all'esclusione della propagazione al circolo profondo andrebbe, in linea teorica, eseguito sempre. In assenza di evidenze della letteratura e in considerazione delle difficoltà organizzative ed economiche che questo approccio comporterebbe, il gruppo si studio concorda su:

- ✓ necessità di eseguire una valutazione US per le TFSup interessanti la coscia e il terzo superiore della gamba
- ✓ necessità di eseguire una valutazione US anche al di sotto del ginocchio quando la vena interessata non sia precedentemente varicosa (ricordare la possibilità di neoplasia occulta) (*Husni EA 1982*)
- ✓ necessità di eseguire una valutazione US per le TFSup dell'arto superiore, con l'eccezione di piccole TFSup chiaramente determinate da traumi chimici o fisici locali (es. prelievi o infusioni).

L'esame US dovrebbe essere richiesto come urgenza differita o come urgenza in caso di sospetto clinico di estensione al circolo profondo.

Da alcuni viene considerata essenziale la ripetizione dell'esame dopo 7 giorni per la possibile propagazione prossimale (*Chengelis 1996*), ma non esiste un consenso generale, trattandosi di una valutazione che può essere affidata alla ispezione clinica.

### ▶▶ Terapia

La tromboflebite delle vene superficiali della gamba viene solitamente considerata come una patologia non grave. Sebbene ciò risulti generalmente vero per la

trombosi acuta di rami minori, la storia naturale della TFSup coinvolgente il tronco principale della vena grande safena può non essere così benigna. In una percentuale di casi stimata pari al 8.6% (*Blumemberg 1998*), si può avere una propagazione al circolo venoso profondo, ciò che si associa a un significativo rischio di EP (*Plate 1985*). A questo proposito, uno studio recente ha dimostrato nelle TFSup di coscia una frequenza molto alta (33,3%) di scintigrafie polmonari ad alta probabilità di EP (*Verlato 1999*). Queste probabili EP erano per lo più silenti. Non disponiamo di studi in cui la terapia della TFSup sia stata valutata appropriatamente.

### ▶▶ TFSup aggettante in vena femorale comune

Una tromboflebite che aggetti anche per pochi mm in vena femorale comune va considerata una TVP e trattata come tale.

### ▶▶ TFSup della grande e piccola safena

Non esistono adeguati studi che dimostrino quale sia il trattamento ottimale di questi processi patologici. In attesa di risultati attendibili provenienti da ricerche cliniche ben condotte, è possibile usare EBPM a dosi terapeutiche, grazie alla loro maggior maneggevolezza (*Andreozzi 2001*). In alternativa, un altro atteggiamento terapeutico in uso consiste nella somministrazione di eparina calcica a dosi terapeutiche. Lo schema consigliato è 25.000 U/die s.c. in 2 somministrazioni giornaliere con controllo dell'aPTT, prelievo dopo 4-6 ore dalla somministrazione sc, e eventuale riduzione della posologia nel caso l'aPTT ratio superi 2.5 volte il valore di controllo; l'aPTT andrà eseguito ogni 3-4 giorni. In ogni caso, sembra ragionevole proseguire il trattamento per almeno 2 settimane, quando andrà eseguito un controllo specialistico e strumentale. Un'altra strategia terapeutica maggiormente invasiva e di pertinenza specialistica è la legatura chirurgica della giunzione safeno-femorale, quando il processo trombotico arriva a 3 cm dalla giunzione safeno-femorale o al terzo superiore di coscia (*Bergan 1991*). Questo concetto può essere esteso anche quando il trombo arriva a 3 cm dalla giunzione safeno-poplitea ed anche alle vene superficiali dell'arto superiore, tutte le volte che il trombo arriva a 3 cm dallo sbocco nel sistema venoso profondo (*Lofgren 1981, Husni 1982*). In queste indicazioni l'eparina calcica può essere sostituita da un trattamento con EBPM a dosi terapeutiche per il trattamento della TVP.

### ▶▶ TFSup in altre sedi

In tutti i casi di interessamento meno esteso (vedi sopra), vengono spesso utilizza-

te le EBPM (circa 4000U in monosomministrazione) o in alternativa l'eparina calcica a dosi profilattiche (10.000 U/die s.c. in 2 somministrazioni) per 2 settimane associata a terapia anti-infiammatoria. È anche indicata la terapia elasto compressiva o con bendaggio o con calza a compressione graduata (vedi sopra). Una volta risolto l'episodio acuto di tromboflebite, si consiglia la flebochirurgia se questo è insorto su vena varicosa. Di fronte a TFSup ricorrenti, quando non si riscontra una causa scatenante, bisogna escludere la presenza di una trombofilia se il paziente sono giovani (meno di 45 anni) e particolarmente se vi è familiarità per il tromboembolismo venoso, la presenza di neoplasie occulte nei soggetti più anziani.



### Sintesi

- La diagnosi di TFSup è clinica.
- Gli US servono a escludere la propagazione della trombosi alle vene profonde, o l'estensione prossimale lungo la grande e piccola safena.
- La TFSup della grande safena aggettante anche per pochi mm nella femorale comune è da considerare e trattare come TVP.
- La terapia della TFSup si basa sulla somministrazione di EBPM a dosi terapeutiche grazie alla loro maneggevolezza o è possibile usare anche eparina calcica 25.000 U/die s.c. in 2 somministrazioni giornaliere con controllo dell'aPTT, prelievo dopo 4-6 ore dalla somministrazione sc, e eventuale riduzione della posologia nel caso l'aPTT ratio superi 2.5 volte il valore di controllo; l'aPTT andrà eseguito ogni 3-4 giorni. Sembra ragionevole proseguire la somministrazione per almeno 2 settimane, quando andrà eseguito un controllo specialistico e strumentale.
- In tutti i casi di interessamento meno esteso (vedi sopra), vengono spesso utilizzate le EBPM (circa 4000U in monosomministrazione) o l'eparina calcica a dosi profilattiche (10.000 U/die s.c. in 2 somministrazioni) per 2 settimane, associata a terapia anti-infiammatoria.
- È indicata terapia elasto compressiva
- In caso di TFSup recidivanti, ricercare trombofilia in soggetti con meno di 45 anni, neoplasia occulta in soggetti anziani.

## Le condizioni trombofiliche e la loro diagnosi

Si definiscono come "trombofiliche" alcune condizioni ereditarie o acquisite caratterizzate dalla presenza di fattori bioumorali ben definiti e predisponenti alla trombosi; esse sono clinicamente associate ad una più elevata incidenza di eventi trombotici (specie venosi).

Sebbene queste condizioni siano di per sé caratterizzate da un più alto rischio di complicanze trombotiche, spesso gli eventi trombotici sono scatenati o favoriti da condizioni acquisite (permanenti o transitorie) che espongono il soggetto ad un più accentuato rischio di trombosi. Tra queste, citiamo le neoplasie, i traumi, le cardiovasculopatie, la chirurgia, la gravidanza, le gestosi, l'obesità, la sindrome nefrosica, l'assunzione di estroprogestinici.

### ► Trombofilie Ereditarie

Le condizioni trombofiliche ereditarie riconoscono una trasmissione genetica di tipo autosomico dominante e si caratterizzano clinicamente per l'insorgenza di episodi trombotici prevalentemente (ma non esclusivamente) venosi, più frequenti in età giovanile (al di sotto dei 40-45 anni), spesso ricorrenti e associati alla presenza di una storia familiare di trombosi.

La "penetranza" clinica di queste condizioni trombofiliche, ovvero la frequenza con cui i soggetti portatori vanno incontro ad eventi trombotici, può però essere molto diversa per le diverse condizioni trombofiliche.

Le condizioni in questione si possono raggruppare come segue:

- ✓ Deficit degli inibitori della coagulazione - Sono rappresentate da carenza di proteina (difetti di tipo I) o da alterata funzionalità (difetti di tipo II) di Antitrombina III, Proteina C o Proteina S (*Lane 1996a, 1996b*);
- ✓ Mutazione Fattore V Leiden (G1691A) - La presenza di tale mutazione comporta la comparsa di un'alterazione funzionale denominata "Resistenza alla proteina C attivata" (*Zoller 1997*);
- ✓ Mutazione G20210A del gene della Protrombina - Questa mutazione è stata dimostrata essere associata ad elevati livelli plasmatici della Protrombina (*Poort 1996*).

La prevalenza di queste condizioni trombofiliche, bassa nella popolazione generale (*Lane 1996a, 1996b*), aumenta se si considerano soggetti con precedenti tromboembolici selezionati, ad esempio per la comparsa del primo evento in età inferiore ai 45 anni, o con eventi ricorrenti, o con storia familiare di trombosi (Tab. 15).

**TAB. 15 Cause croniche di edema degli arti inferiori**

TIPO DI DIFETTO	POPOLAZIONE GENERALE	PAZ. CON TVP NON SELEZIONATI	PAZ. CON TVP SELEZIONATI *
ATIII	0.02 %	1.1%	2.4%
PROTEINA C	0.2-0.4%	3.2%	3.8%
PROTEINA S	-----	2.2%	3.0%
RES. PC ATTIVATA (F. V LEIDEN)	3-7%	20%	22%
MUTAZIONE G20210A (Protrombina)	2.3%	6.2%	18%

\*=TVP<45 anni e/o TVP ricorrenti o familiari

La penetranza clinica delle alterazioni suddette è variabile, essendo massima (60-70%) per il deficit di Antitrombina III, e decrescente per le altre condizioni, fino ad una prevalenza di trombosi solo nel 8-10% nei soggetti portatori della mutazione Fattore V Leiden.

Un effetto sinergistico favorente la trombosi è stato recentemente dimostrato quando si associ la presenza del Fattore V Leiden con l'assunzione di estro-progestinici (*Vandenbroucke 1994*). Sono state descritte altre condizioni trombofiliche ereditarie, per le quali però non esiste una dimostrazione precisa circa il fatto che la loro presenza conferisca un sicuro aumento del rischio trombotico (*Lane 1996a, 1996b*).

Tra esse si ricordano:

- ✓ Dis-fibrinogenemie - Alterazioni funzionali del fibrinogeno plasmatico
- ✓ Ipo- e dis-plasminogenemie - Riduzioni quantitative o funzionali del plasminogeno
- ✓ Riduzione dal Fattore XII – La riduzione del fattore XII può portare ad una scarsa attivazione della via XII-dipendente della fibrinolisi
- ✓ Riduzione dell'attivatore tessutale del plasminogeno (t-PA)
- ✓ Aumento dell'inibitore del t-PA (PAI-1)

## ▶▶ Trombofilie Acquisite

**Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APA)/anticoagulanti di tipo lupico (LAC)** Gli APA sono anticorpi di classe IgG e/o IgM, diretti contro la  $\beta$ 2-glicoproteina I ( $\beta$ 2-GPI) legata a fosfolipidi anionici, ovvero contro altri complessi proteina-fosfolipidi. Essi compaiono nel corso di malattie autoimmuni, mielo/linfoproliferative, neoplastiche, infettive virali, e inoltre nella epatite cronica attiva o con certi farmaci (idralazina, clorpromazina), oppure isolatamente, in assenza di ogni altra condizione morbosa (sindrome primaria) (*Harris 1990*).

Il riscontro occasionale di APA/LAC in soggetti per altro normali (specie se in giovane età), senza storia di trombosi né piastrinopenia, non è sufficiente a evocare il rischio trombotico.

**Alterazioni acquisite del sistema fibrinolitico** L'estrema variabilità della misurazione del parametro PAI-1 impediscono, a tutt'oggi, di conferire con sicurezza a questa alterazione il valore di uno stato trombofilico vero e proprio.

## ▶▶ Iperomocisteinemia

Questa condizione viene considerata a parte poiché un aumento dell'omocisteina (di base o dopo carico con metionina) è, nella maggioranza dei casi, provocato dalla concomitante presenza di alterazioni ereditarie (deficit enzimatico) ed acquisite (carenza vitaminica). Condizioni acquisite, quali: riduzione delle vitamine suddette, particolari abitudini di vita (dieta ricca di proteine, consumo di alcolici e caffeina, fumo), assunzione di certi farmaci (methotrexate, antiepilettici, ciclosporine, corticosteroidi, ecc), altre patologie in atto (malattie renali, tumori, ipotiroidismo, ecc) possono indurre una condizione di iperomocisteinemia anche in assenza di alterazioni genetiche. Il meccanismo per cui trombosi (prevalentemente arteriose) si associano a iperomocisteinemia non è ancora completamente chiarito (*Palareti 1996a, Boers 1997, Cattaneo 1997*).

## ▶▶ Linee Guida per l'esecuzione dei test per la diagnosi di trombofilia

Le situazioni nelle quali è consigliabile eseguire un screening trombofilico sono riportate nella Tab. 16. L'elenco dei test che dovrebbero essere eseguiti è riportato nella Tab. 17. Va però precisato che la lista riportata ha solo valore indicativo e che la decisione di procedere o meno ad eseguire le indagini deve essere influenzata dalla valutazione dell'utilità relativa dei risultati per il paziente stesso e per i familiari. È consigliabile eseguire i test per la diagnosi di trombofilia sulla base di protocolli standardizzati le cui linee fondamentali sono riportate nella Tab. 18.



### Sintesi

- I singoli test da eseguire per la diagnosi di trombofilia (vedi Tab. 17) sono indicati in presenza di almeno una delle condizioni riportate nella Tab. 16. La decisione circa l'esecuzione delle indagini deve essere presa tenendo conto dell'utilità effettiva, per il paziente e per i suoi familiari.
- Le indagini devono essere eseguite tenendo conto delle condizioni che ne limitano il significato (vedi Tab. 18).

**TAB. 16** Situazioni nelle quali è indicato eseguire uno screening per trombofilia

- ETÀ GIOVANILE DI COMPARSА DELL'EVENTO TROMBOTICO, ARTERIOSO O VENOSO ( $\leq 45$  anni)
- TEV IDIOPATICA
- TEV DOPO STIMOLI DI ENTITÀ TRASCURABILE
- TEV RICORRENTE
- TROMBOSI VENOSE IN SEDI NON USUALI
- STORIA FAMILIARE POSITIVA PER TROMBOEMBOLIE VENOSE
- ASSOCIAZIONE DI TROMBOSI CON PERDITA FETALE
- NECROSI CUTANEA INDOTTA DA ANTICOAGULANTI ORALI
- PORPORA FULMINANTE NEONATALE

**TAB. 17** Test consigliabili per uno screening di trombofilia

- TEMPO DI PROTROMBINA (come indice di funzionalità epatica)
- aPTT
- FIBRINOGENO
- ANTITROMBINA III
- PROTEINA C
- PROTEINA S
- RESISTENZA ALLA PROTEINA C ATTIVATA (se alterata ricerca della mutazione Fattore V Leiden)
- MUTAZIONE G20210A DEL GENE DELLA PROTROMBINA
- RICERCA DEL LUPUS ANTICOAGULANT (LAC)
- ANTICORPI ANTICARDIOLIPINA (e anticorpi antibeta2 Glicoproteina I)
- OMOCISTEINA (di base e dopo carico con metionina)

**TAB. 18** Linee guida per l'esecuzione di uno screening per trombofilia  
(vedi commento nel paragrafo relativo)

a) È necessario tener presente che, a differenza dei test genetici, i test funzionali per alterazioni trombofiliche risultano spesso alterati in modo aspecifico nelle seguenti condizioni:

- DURANTE LA FASE ACUTA DI UN EVENTO TROMBOTICO, SIA VENOSO CHE ARTERIOSO
- DURANTE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE (*Eparina, anticoagulanti orali*)
- DURANTE MALATTIE INTERCORRENTI ACUTE CHE POSSONO INFLUENZARE I RISULTATI
- DURANTE TRATTAMENTO ESTRO-PROGESTINICO
- DURANTE LA GRAVIDANZA
- IN CASO DI PRESENZA DI EPATOPATIE CON PRESUMIBILE ALTERAZIONE SECONDARIA DEI TEST COAGULATIVI

L'indicazione ad eseguire accertamenti per trombofilia nelle condizioni suddette va valutata caso per caso

b) Si consiglia eseguire lo screening per trombofilia a distanza di almeno 3 mesi dall'evento tromboembolico venoso acuto, dopo la sospensione (*da almeno 15-20 giorni*) del trattamento anticoagulante e dopo almeno 2 mesi dalla sospensione di estroprogestinici.

## La profilassi nei soggetti a rischio

### ▶▶ Mezzi farmacologici

L'eparina non frazionata a basse dosi (EBD), da tempo dimostrata efficace e proficuamente usata nella prevenzione antitrombotica sia in pazienti chirurgici che medici, rappresenta il termine di paragone per valutare le altre misure profilattiche. Eparine a basso peso molecolare (EBPM).

Le varie eparine a basso p.m. hanno molto in comune anche se le differenze molecolari possono determinare differenze nell'efficacia o nella sicurezza antitrombotica (*Van Heijden 2000*). L'attività biologica delle EBPM è espressa in unità anti-Fattore X attivato, nei confronti di una particolare eparina frazionata accettata come standard di riferimento.

Sono dotate di una maggiore biodisponibilità rispetto all'eparina non frazionata, specie a basse dosi, una più lunga emivita plasmatica, un meccanismo di clearance meno complicato, una più prevedibile risposta a dosi fisse, e una minore incidenza di effetti collaterali dovuti all'interazione con le piastrine.

Tra gli eparinoidi ricordiamo il danaparoid (Orgaran) ed il dermatansolfato. Gli anticoagulanti orali sono stati impiegati in pazienti ad alto rischio trombotico (artroprotesi d'anca e di ginocchio) particolarmente in Nord-America (range di riferimento 2.0 - 3.0 INR).

Non è raccomandato l'uso di farmaci antiaggreganti piastrinici nonostante la metanalisi dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) abbia fornito evidenza di una certa efficacia.

### ▶▶ Mezzi fisici

Oltre alle misure farmacologiche, esistono mezzi fisici di profilassi antitrombotica, che agiscono essenzialmente (ma non esclusivamente) sulla stasi venosa. Ancora poco usati in Italia, i mezzi fisici comprendono le calze elastiche a compressione graduata, e la compressione pneumatica intermittente effettuata tradizionalmente con gambaletti gonfiabili e più recentemente con la cosiddetta "Foot pump", cioè una scarpa con suola gonfiabile che accelera la velocità di circolo agendo sulla pianta dei piedi.

Il loro impiego trova applicazione come modalità unica di profilassi nei pazienti

a rischio emorragico (pazienti neurochirurgici, pazienti con alterazioni della funzionalità emostatica, ecc) o in combinazione con mezzi farmacologici in pazienti a rischio trombotico elevato.

Il ruolo della contenzione elastica nella prevenzione della SPT è stato definitivamente chiarito da uno studio controllato condotto in Olanda, con lo scopo di valutare l'efficacia di calze elastiche a compressione graduata nella prevenzione della SPT secondaria a una TVP accertata flebograficamente, il quale ha dimostrato che la precoce adozione di tale provvedimento ed il suo mantenimento per almeno 2 anni proteggono i pazienti dallo sviluppo di sequele post-trombotiche (*Brandjes 1997*).

Il trattamento elastocompressivo, è quindi efficace nella prevenzione del tromboembolismo venoso e la sua associazione con altri mezzi preventivi comporta un ulteriore aumento di efficacia (*Cochrane 2000*)

## Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici/ortopedici

### ▶▶ Chirurgia generale

La profilassi dovrebbe, di regola, cessare con la ripresa della deambulazione; il problema non riguarda quindi la fase extraospedaliera.

Una possibile eccezione può essere rappresentata dai pazienti oncologici per i quali si può ipotizzare un rischio di TVP per alcune settimane dopo l'intervento. L'indicazione al prolungamento della profilassi dovrebbe essere posta al momento della dimissione.

### ▶▶ Chirurgia ortopedica maggiore

In pazienti sottoposti ad artroprotesi di anca o ginocchio, si raccomanda l'impiego di EBPM o anticoagulanti orali o la compressione pneumatica intermittente.

La durata ottimale della profilassi farmacologica dopo interventi di artroprotesi d'anca o di ginocchio dovrebbe essere di almeno 7-10 giorni, ma è ragionevolmente da prolungarsi fino alla completa mobilizzazione, dato che è stato dimostrato (*Sikorski 1981, Kakkar 1985, Swierstra 1988, Scurr 1988, Huber 1992*) che il rischio relativo di TVP /EP persiste oltre i primi 7 giorni post-operatori.

**Chirurgia ortopedica minore.** Esistono in letteratura dati discordanti sull'incidenza di TVP dopo artroscopia in assenza di profilassi: dallo 0,6% (*Dahl 2000*) al 17,9 di uno studio flebografico (*Demers 1998*). Il rischio è più alto in presenza di pregressa trombosi associata a due o più fattori di rischio.

La trombosi si può propagare alle vene prossimali, nonostante la diagnosi precoce.

In attesa di studi che valutino in modo adeguato il vantaggio della profilassi farmacologica nei confronti di altre modalità, appare raccomandabile considerare, ai fini della profilassi, gli interventi minori in artroscopia come interventi a rischio moderato e quindi meritevoli di profilassi. Anche per la durata della profilassi non vi sono dati sufficienti in letteratura.

**Fratture arti inferiori.** Attualmente i dati disponibili sono insufficienti per fornire indicazioni basate sulle evidenze scientifiche; vi è comunque consenso sul fatto che tutti i pazienti devono essere istruiti sulla necessità di intervento medico in caso di comparsa di sintomi e segni. Pur in assenza di studi ad hoc il gruppo di lavoro concorda che, in caso di fratture delle ossa degli arti inferiori, è raccomandata la profilassi antitrombotica con le EBPM a dosi profilattiche o ENF a basse dosi dal momento dell'instaurarsi dell'immobilità per la frattura e per tutta la durata dell'immobilità o della ridotta mobilità.

## Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici

### ► Considerazioni preliminari

Studi necroscopici dimostrano che tra i pazienti deceduti in ospedale per embolia polmonare, solo il 25% era stato sottoposto ad interventi chirurgici recenti. Il rimanente 75% erano pazienti allettati per malattie a carattere medico (Sandler 1989). Alcune indicazioni sullo stratificare del rischio sono riportate nelle Tab. 19 e 20.

**TAB. 19** Rischio tromboembolico in pazienti medici  
(da "Thromboembolic Risk Factors - THRIFT - Consensus group")

GRADO DI RISCHIO	
ALTO	Malattia medica maggiore con trombofilia o storia di tromboembolismo venoso. Plegia degli arti inferiori (paraplegia, ictus emiplegico).
MODERATO	Malattie mediche maggiori: patologia cardiaca o polmonare, neoplasie, malattia infiammatoria intestinale. Malattie mediche minori associate a trombofilia o storia di tromboembolia.
BASSO	Malattie mediche minori.

**TAB. 20** Categorie di rischio secondo fattori di rischio clinici in pazienti medici (IUA, 1997)

CATEGORIA DI RISCHIO	FATTORI DI RISCHIO
ALTO	STROKE ETÀ >70 SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO SHOCK STORIA DI TVP-PE TROMBOFILIA
MODERATO	PAZIENTE IMMOBILIZZATO CON PATOLOGIA ATTIVA SCOMPENSO CARDIACO
BASSO	MALATTIE MEDICHE MINORI

**N.B.** Secondo lo studio Medenox (*Samama 1999*) l'incidenza di tromboembolie venose in pazienti medici considerati ad alto rischio e non sottoposti a profilassi è stata di circa il 16%, molto più bassa cioè di quanto si registra in pazienti sottoposti a chirurgia ad alto rischio.

### ►► Ictus

I pazienti con stroke acuto e plegia di un arto inferiore presentano un alto rischio di sviluppare TVP, più frequentemente nell'arto plegico, e sono ad alto rischio di mortalità causata in particolare da EP. La profilassi con ENF o con EBPM o con un eparinoide, è efficace nel ridurre l'incidenza delle TVP in pazienti con stroke sospetto o dimostrato. Ciascuna di queste terapie è raccomandata nei pazienti con stroke e plegia di un arto inferiore (*Cook 1995*).

Non esistono dati circa l'incidenza di TVP nella fase extraospedaliera e, di conseguenza, non è possibile fornire indicazioni sull'utilità della profilassi.

D'altra parte la maggior parte dei pazienti con pregresso stroke ischemico ha l'indicazione alla terapia con ASA che si è dimostrata in grado ridurre di circa un terzo in rischio di TVP. (*EP trial 2000*). Nei pazienti con stroke emorragico sospetto o dimostrato sono raccomandati metodi di profilassi meccanica (compressione pneumatica intermittente e/o calze elastiche a compressione graduata).

### ►► Mielolesione

In pazienti con lesione midollare acuta associata a paraplegia, si raccomanda l'impiego di EBPM. Durante la riabilitazione si raccomanda la prosecuzione del trattamento. Successivamente può essere utile consigliare l'elastocompressione.

## ▶▶ Trombofilie

Non vi sono ancora elementi di valutazione sulla profilassi primaria nei pazienti asintomatici con trombofilie congenite, ma tali soggetti dovrebbero essere protetti in caso di interventi chirurgici o di altre condizioni associate ad incremento del rischio trombotico.

**Terapia estroprogestinica.** In nessun caso è indicata la profilassi. Sono consigliati i seguenti atteggiamenti prudenziali.

### ✓ *Contraccettivi orali.*

Si raccomanda di sospendere i contraccettivi orali almeno un mese prima di un intervento chirurgico in elezione, e considerare una profilassi antitrombotica in caso di traumi rilevanti, o ipomobilità prolungata, o in caso di procedura chirurgica d'urgenza.

Uno screening generalizzato per tutte le donne che intendono assumere contraccettivi orali non è praticabile.

Uno screening per le condizioni trombofiliche congenite principali è raccomandabile in donne con storia personale o familiare di tromboembolismo venoso. Si ricorda che l'incidenza di TVP è lievemente maggiore con i progestinici di terza generazione, ma la differenza è trascurabile in termini di eventi fatali, non solo per la singola donna, ma anche per l'intera popolazione nazionale.

### ✓ *Terapia Ormonale Sostitutiva*

La TOS comporta un lieve aumento di TVP e, meno ancora, di EP, soprattutto nei primi sei mesi di terapia. È necessario considerare il bilancio tra gli effetti favorevoli (riduzione della sintomatologia legata alla menopausa, incremento di massa ossea) e quelli sfavorevoli (di rischio di carcinoma mammario e di trombosi venosa). Una storia familiare o, soprattutto, personale di tromboembolismo venoso rappresentano una controindicazione alla TOS.

### ✓ *Uso di gonadotropina corionica.*

Esistono case reports di TVP durante somministrazione di gonadotropina corionica nel corso di terapia per infertilità (*Ludwig 2001*).

**Pazienti con neoplasie.** Sono consigliabili misure di profilassi (ENF a basse dosi, EBPM, o mezzi fisici di prevenzione) nei pazienti neoplastici allettati per qualsiasi motivo o sottoposti a procedure chirurgiche.

**Viaggi aerei.** Non è ancora definito con chiarezza quanto i lunghi viaggi aerei siano un fattore di rischio per TVP (*Hirsch 2001*) e chi possa trarre beneficio da eventuali misure profilattiche.

**HIV.** I soggetti affetti da HIV che sviluppano una TVP sono circa l'1%. Nell'85% dei casi, la causa scatenante era un'infezione e un terzo di questi avrebbe sviluppato in seguito una forma tumorale. Si può quindi ritenere che l'AIDS sia un fattore di rischio per lo sviluppo della TVP, in quanto essa si manifesta dieci volte più frequentemente che nella popolazione normale. Non sono comunque indicate forme di profilassi.

**Pazienti allettati al domicilio.** I dati a disposizione sono scarsi e tutti derivati da casistiche ospedaliere. Estrapolando i risultati alla medicina generale è possibile ipotizzare, per i soli pazienti completamente allettati e per tutto il periodo di allettamento, la profilassi con basse dosi di ENF in pazienti con scompenso cardiaco, processi broncopneumonici, o in pazienti di medicina generale con fattori di rischio aggiuntivi ed altre affezioni acute.

## ► Informazioni per pazienti in terapia profilattica eparinica

In ogni caso, quando viene instaurata terapia profilattica farmacologica è opportuno che paziente e familiari ricevano informazioni adeguate. Un esempio di possibile materiale scritto da consegnare è riportato qui di seguito.

### **Informazioni per il paziente che usa EBPM a scopo profilattico**



Le iniezioni che sono state prescritte hanno lo scopo di ridurre il rischio che nelle vene profonde delle gambe si formino dei trombi (coaguli di sangue).

La terapia è prevista per ..... giorni.

Il farmaco va iniettato una volta al giorno, sempre alla stessa ora, sottocute. Nel foglietto illustrativo contenuto nella confezione sono riportate le istruzioni; in caso di dubbio non esitate a contattare il medico.

Nel punto dove è stata praticata l'iniezione può comparire un alone bluastro-giallastro (tipo "livido"): il tutto scomparirà spontaneamente in qualche giorno e non richiede alcun provvedimento, se non l'evitare di ripetere l'iniezione esattamente nella stessa sede. Differente è il caso in cui compaia una zona arrossata, indurita e dolente: in questo caso è necessario avvisare immediatamente il medico.

La terapia riduce, ma non abolisce, il rischio che si formino trombi. Per questo motivo è necessario avvertire immediatamente il medico nel caso compaia gonfiore e/o dolore al polpaccio e/o alla coscia; nel caso il medico non sia reperibile (festività, ecc.) contattare la guardia medica al numero ..... o rivolgersi direttamente al pronto soccorso.

## Rapporto ospedale-territorio: aspetti organizzativi

Come si è visto nei capitoli precedenti, gli obiettivi da raggiungere sono:

- a) identificazione dei casi sospetti per TVP
- b) diagnosi corretta e in tempi brevi
- c) terapia della TVP a domicilio nei casi in cui ciò è indicato e possibile
- d) adeguato follow-up post-dimissione per i soggetti trattati in ospedale e trattati a domicilio

L'iter gestionale è quindi necessariamente basato su strutture di riferimento ospedaliere e sui medici del territorio che interagiscono tra loro. Mentre i punti a, b e d) sono un obbligo professionale, il punto c) rappresenta una possibilità, sicuramente auspicabile, ma non una priorità assoluta.

Gli aspetti organizzativi e di comunicazione sono essenziali per un corretto iter diagnostico. I punti fondamentali, in ordine cronologico, sono riportati in Tab. 21.

**TAB. 21** Momenti fondamentali nell'interazione ospedale-territorio per la diagnosi di TVP

1. MMG:	sospetto diagnostico e valutazione della probabilità clinica di TVP
2. MMG:	invio alla struttura ospedaliera idonea secondo modalità concordate; in caso di invio non immediato valutazione dell'opportunità di iniziare terapia con EBPM a domicilio
3. OSPEDALE:	accoglimento del paziente e suo inserimento nel percorso diagnostico di base predefinito
4. OSPEDALE:	diagnosi di TVP o, in caso d'incertezza, predisposizione delle misure diagnostiche, predefinite, successive all'iter di base già eseguito
5. OSPEDALE:	eventuale terapia per il tempo necessario per giungere alla diagnosi definitiva

Anche il follow-up dopo dimissione richiede un'organizzazione adeguata e predefinita. È necessario che il MMG riceva adeguate informazioni dall'ospedale e

che l'ospedale sappia esattamente cosa verrà fatto dopo la dimissione dal MMG. I punti fondamentali sono riportati nella Tab. 22.

**TAB. 22** Momenti fondamentali nell'interazione ospedale-territorio per il follow-up post dimissione

1. OSPEDALE:	lettera di dimissione che indichi esattamente la diagnosi, la terapia effettuata e consigliata e specifichi la durata della TAO e l'eventuale necessità di controlli clinici o strumentali (motivati, qualora esulino dalle linee guida).
2. OSPEDALE:	in caso di TAO iniziata in reparto, indicare i dosaggi e i valori di INR nel corso del ricovero
3. OSPEDALE:	nel caso la dimissione avvenga in periodo di non disponibilità nota del MMG, compilare le ricette necessarie per il proseguimento della terapia fino alla ripresa del servizio del MMG
4. MMG:	conoscenze necessarie alla sorveglianza diretta della TAO o, comunque, alla collaborazione con il centro di sorveglianza ospedaliero, se il paziente è seguito dal centro stesso
5. MMG:	messa in atto delle misure per la prevenzione della sindrome postflebitica (se non già intraprese in ospedale)
6. OSPEDALE E MMG:	informazioni al paziente sul da farsi in caso di problemi legati alla TVP o alla TAO (possibilmente materiale scritto condiviso)

Appare evidente la necessità di un rapporto integrato tra ospedale e territorio e, in particolare, tra la struttura intraospedaliera che gestirà la TVP ed i medici del territorio che afferiranno a questa struttura.

La necessità di realizzare quanto sopra riportato implica la definizione di standard qualitativi per ospedale e MMG. Pur senza voler indicare criteri rigidi, sembra opportuno delineare un quadro di riferimento generale. Sia per ospedale che per MMG si possono identificare standard minimi e standard ottimali.

### ►► Requisiti delle strutture ospedaliere

Le modalità organizzative possono essere differenti da ospedale ad ospedale e non è questa la sede per entrare in dettagli. La rete ospedaliera dovrebbe prevedere una distribuzione di centri dedicati alla gestione della malattia tromboembolica e adeguata alle esigenze della popolazione e alla conformazione del territorio (vie di accesso, ecc.). Appare però indispensabile che alcuni requisiti vengano sempre rispettati, in modo da garantire al paziente (e al medico curante) gli standard minimi di affidabilità e di accesso che sono riportati in Tab. 23. In assenza di questi requisiti minimi il presidio ospedaliero non dovrebbe ricevere soggetti con possibile TVP che dovrebbero essere quindi inviati a struttura idonea.

**TAB. 23 Standard minimi della struttura ospedaliera**

• ESISTENZA DI UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO PER TVP E MODALITÀ DI ACCESSO AD ESSO
• IDENTIFICAZIONE DEL PERSONALE INTERESSATO ALL'ITER DIAGNOSTICO
• CONOSCENZA DEL PROTOCOLLO DA PARTE DI TUTTO IL PERSONALE INTERESSATO AL PROBLEMA
• VERIFICA PERIODICA DELL'APPLICAZIONE DEL PROTOCOLLO DIAGNOSTICO
• ACCESSO ALLA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO ED ECOGRAFICA <i>(con personale adeguatamente addestrato) almeno nel periodo diurno, tutti i giorni, inclusi festivi</i>
• ESISTENZA DI UN PROTOCOLLO PER IDENTIFICARE I SOGGETTI MERITEVOLI DI RICOVERO E QUELLI CHE POSSONO ESSERE TRATTATI AL DOMICILIO
• ESISTENZA DI UN PROTOCOLLO TERAPEUTICO INTERNO ALL'OSPEDALE
• VERIFICA PERIODICA DELL'APPLICAZIONE DEL PROTOCOLLO TERAPEUTICO
• ESISTENZA DI UN PROTOCOLLO <i>(comprensivo di prescrizioni ed informazioni al paziente per il paziente rinvio al domicilio in periodi in cui il MMG non sia disponibile (notte, festivi))</i>
• COMUNICAZIONE DI QUANTO SOPRA A TUTTI I MEDICI DELL'OSPEDALE E DEL TERRITORIO <i>(compresa continuità assistenziale e 118)</i>

## ►► Requisiti dei MMG

Anche per i MMG (e di continuità assistenziale e 118) sono necessari requisiti minimi, riportati in Tab. 24. Quanto richiesto deve essere acquisito mediante idonei corsi di formazione e verificato periodicamente nel tempo. I requisiti ottimali sono riportati in Tab. 25.

**TAB. 24** Requisiti minimi per i medici operanti sul territorio

<ul style="list-style-type: none"><li>• CONOSCENZA DEGLI ELEMENTI ANAMNESTICI, SINTOMATOLOGICI ED OBIETTIVI CHE CONSENTONO DI CLASSIFICARE LA PROBABILITÀ DI TVP IN PROBABILE ED IMPROBABILE (<i>Tab. 5</i>)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• IDENTIFICARE IL CENTRO OSPEDALIERO DI RIFERIMENTO IN CASO DI SOSPETTA TVP</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• CONOSCENZA DELLE MODALITÀ D'INVIO IN OSPEDALE PER ESEGUIRE GLI ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA PER I CASI IN CUI NON SIA NECESSARIO (BASSO RISCHIO) PROCEDERE ALL'INVIO IN OSPEDALE PER DIAGNOSI</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• PROTOCOLLO TERAPEUTICO, A SECONDA DEL LIVELLO DI PROBABILITÀ DI TVP, NEL CASO IL RICOVERO E/O GLI ACCERTAMENTI NON SIANO IMMEDIATAMENTE POSSIBILI</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• DISPONIBILITÀ DI MATERIALE SCRITTO INFORMATIVO/EDUCATIVO DA CONSEGNARE AL PAZIENTE ED AI FAMILIARI UNA VOLTA STABILITA LA DIAGNOSI DI TVP</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• CONOSCENZA DELLE MISURE PREVENTIVE NEI CONFRONTI DELLA SINDROME POST-TROMBOTICA</li></ul>

**TAB. 25** Standard ottimali per i MMG

<ul style="list-style-type: none"><li>• TUTTI I PUNTI DELLA Tab. 24</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• CONOSCENZE NECESSARIE PER IL TRATTAMENTO DOMICILIARE DELLA TVP NON COMPLICATA</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• MONITOR PER LA VALUTAZIONE DOMICILIARE DELL'INR (<i>anche come medicina di gruppo</i>)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• DISPONIBILITÀ AL CONTATTO TELEFONICO ORE 8-20 (<i>anche in medicina di gruppo</i>) PER I PAZIENTI CON TVP TRATTATI AL DOMICILIO</li></ul>

## Trombosi venosa profonda: terapia e profilassi in gravidanza

### ►► Terapia della TVP insorta in gravidanza

Nella paziente gravida si possono utilizzare le EBPM (*Relazione e raccomandazioni d'uso in abolizione nota CUF, Ottobre 2000*). Le dosi attualmente raccomandate sono, a seconda della molecola di EBPM impiegata, di 80-100 UI/kg ogni 12 ore per via s.c.. Un'alternativa alle EBPM è costituita dall'eparina non frazionata con la quale si procede con un'infusione endovenosa continua a dosi terapeutiche per 5-10 giorni e poi con eparina sottocute a dosaggio pieno per tutta la durata della gravidanza. Una recente rassegna (*Sanson 1999*) ha evidenziato la sicurezza dell'impiego delle EBPM in gravidanza. L'eparina sottocute va somministrata ogni 12 ore in modo da mantenere l'aPTT nell'intervallo terapeutico (ratio 1.5-2.5) a 6 ore di distanza dalla somministrazione. Dopo la fase acuta, quindi dopo la dimissione dall'ospedale, è consigliabile un monitoraggio settimanale dell'eparina per via sottocutanea. Il sito dell'iniezione deve essere variato di volta in volta (parte inferiore dell'addome o superficie interna o esterna della coscia), comprimendo per 5 minuti sul sito di iniezione per evitare ecchimosi locali. Alcune segnalazioni indicano la possibilità che la dose totale venga iniettata in una sola somministrazione/die.

La terapia, con EBPM o eparina, andrà comunque proseguita per tutta la gravidanza ed il puerperio (vedi più avanti), indipendentemente dal mese di insorgenza dell'episodio.

### ►► Travaglio e parto

È stato descritto un "accumulo" di eparina al travaglio (*Anderson 1991*). Viene generalmente ritenuto sicuro lasciare la paziente senza protezione antitrombotica per 6-12 ore nell'immediato periodo pre e post partum. Pertanto si suggerisce di sospendere la somministrazione di eparina all'inizio di regolari contrazioni uterine: la paziente dovrà ricevere adeguate e tempestive istruzioni in tal senso. Dopo circa 2 ore dal parto, se non vi è evidenza di eccessivo sanguinamento, si riprende la somministrazione di eparina con un bolo di 2,000 UI, seguito da una dose di circa 1,200 UI/ora per infusione endovenosa continua. L'eparina viene

proseguita per almeno 4 giorni. Contemporaneamente si può iniziare la somministrazione di warfarin, sospendendo l'eparina dopo il raggiungimento dell'intervallo terapeutico desiderato (INR compreso tra 2.0 e 3.0).

### ▶▶ Puerperio e follow-up

Un possibile rischio del trattamento eparinico a lungo termine è costituito dall'osteoporosi (*Dahlman 1993*). Tale rischio sembra minore, ma non assente, con le EBPM. L'uso degli anticoagulanti orali (warfarin ed acenocumarolo) è sicuro nel periodo successivo alla gravidanza ed è completamente compatibile con l'allattamento al seno (*Ginsberg 1995*).

Pertanto si suggerisce di iniziare la somministrazione di anticoagulanti orali (embricata alla terapia eparinica fino al raggiungimento dell'intervallo terapeutico programmato) appena possibile dopo il parto.

Non sono disponibili studi "ad hoc" sulla durata ottimale della terapia anticoagulante dopo il parto. Tuttavia, poiché il puerperio costituisce un periodo ad elevato rischio tromboembolico, la terapia dovrebbe proseguire per un periodo minimo di un mese dopo il parto e di 3 mesi dall'episodio tromboembolico. In considerazione delle molte variabili possibili (stati trombofilici, complicanze gravidiche) la durata della terapia anticoagulante andrà stabilita su base individuale.

## Profilassi del tromboembolismo in gravidanza

Il TEV è una causa rara, ma predominante, di morbosità e mortalità durante la gravidanza ed il puerperio. La sua frequenza è stimata tra 1/1.000 ed 1/2.000 gravidanze (*Toglia 1996*). Il rischio di malattia tromboembolica venosa è 5-6 volte superiore nelle donne gravide rispetto alle donne non gravide e non puerpere della stessa età (*McCull 1997*).

### ▶▶ Farmaci antitrombotici in gravidanza e loro effetti collaterali

I farmaci attualmente disponibili per la prevenzione delle malattie tromboemboliche venose in gravidanza includono le eparine (eparine a basso peso molecolare, eparina non frazionata) e gli anticoagulanti orali (warfarin e acenocumarolo).

#### Complicanze fetali

I rischi fetali dell'uso materno di anticoagulanti sono essenzialmente due: la teratogenicità e l'emorragia. Studi di coorte retrospettivi ed un'estesa esperienza cli-

nica hanno stabilito che l'ENF e EBPM sono gli anticoagulanti di scelta durante la gravidanza perché non attraversano la placenta e non entrano nel circolo fetale (Sanson 1999, Hall 1980, Ginsberg 1989a, Ginsberg 1989b, Ginsberg 1995). Gli anticoagulanti orali (AO) attraversano la placenta e hanno potenziali rischi sia emorragici sia teratogeni (Hall 1980, Ginsberg 1989b, Ginsberg 1995). L'esposizione a tali farmaci durante il primo trimestre di gravidanza causa malformazioni comprendenti ipoplasia nasale ed anomalie scheletriche, note come embriopatia da warfarin, il cui rischio, da alcuni studi stimato intorno al 5%, è in realtà ignoto (Hall 1980, Wong 1993).

### **Complicanze materne**

È consigliato programmare il parto e sospendere la somministrazione di eparina 24 ore prima dell'induzione.

La terapia a lungo termine con eparina può causare osteoporosi.

### **Eparine a basso peso molecolare**

Le EBPM somministrate per via sottocutanea hanno, rispetto all'eparina non frazionata, una maggior biodisponibilità, un'emivita circa doppia ed una relazione dose-risposta più costante. Tali caratteristiche permettono, in alcune indicazioni, una somministrazione monodose quotidiana senza necessità di monitoraggio dell'attività anticoagulante. Numerosi studi hanno provato che tali molecole non oltrepassano la placenta. Ci sono ancora incertezze sul dosaggio da somministrare inizialmente e sulla necessità di aumentare la posologia nella seconda parte della gravidanza.

### **Mezzi di profilassi non farmacologici**

L'impiego di calze elastiche (da sole o in associazione con mezzi farmacologici) può essere conveniente anche nelle gravidanze a rischio tromboembolico (vedi oltre). Meno razionale sembra, visto il tempo di esposizione al rischio, l'impiego di altre misure "fisiche" come la compressione pneumatica intermittente.

## **▶▶ Profilassi secondaria del TEV in gravidanza (pazienti con precedente episodio tromboembolico)**

In letteratura viene riportato un rischio tra il 4% ed il 15% di recidiva tromboembolica in corso di gravidanza, in pazienti che non avevano ricevuto alcuna profilassi. Uno studio prospettico suggerisce dosi profilattiche di eparina sottocute aggiustate in modo da mantenere livelli plasmatici di eparina tra 0,08 e 0,15 UI/ml, misurati come attività anti fattore Xa (dosaggio medio 16.400 UI/die) (Dahlman 1989).

Alternativamente, la profilassi può essere intrapresa solo prima del parto con monitoraggio clinico e con tecniche diagnostiche non invasive (ultrasonografia

venosa compressiva e/o pletismografia ad impedenza) durante il resto della gravidanza per donne che hanno un basso rischio o che rifiutano o non tollerano la terapia eparinica sottocute. La somministrazione di eparina va comunque interrotta al momento del parto e viene ripresa 2-3 ore dopo il parto, proseguendo con anticoagulanti orali per 3-4 settimane (*Anderson 1991, Toglia 1996*). L'uso di EBPM in alternativa all'ENF per via sottocutanea è molto promettente (*Hunt 1997*).

### ▶▶ Travaglio e parto

È utile istruire la paziente a sospendere la somministrazione di eparina all'inizio di regolari contrazioni uterine; alcuni Autori raccomandano comunque una dose profilattica anche durante il travaglio (*Dahlman 1989*). Il rischio materno di emorragia durante parto vaginale è minimo.

### ▶▶ Gravidanza ed anticoagulante lupico o sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Le donne gravide con anticoagulante lupico o sindrome da anticorpi antifosfolipidi devono essere considerate a rischio sia per trombosi (arteriose e venose) che per perdita fetale. Le donne in gravidanza con anticorpi antifosfolipidi ed anamnesi positiva per pregresso TEV devono essere candidate all'uso di eparina a dosi terapeutiche (aPTT ratio 1,5-2,5 o livelli di eparina plasmatica 0,2-0,4 UI/ml) ed AO subito dopo il parto (INR 3,0-4,5). Donne con anticorpi antifosfolipidi ed anamnesi silente per TEV possono essere trattate con basse dosi di eparina. In alternativa potrebbe essere adottato un atteggiamento conservativo (sola sorveglianza clinica e strumentale non invasiva) (*Ginsberg 1995*).

### ▶▶ Profilassi in donne con trombofilia ereditaria

La coesistenza di uno stato trombofilico aumenta, in generale, il rischio tromboembolico del 15-30% (*Conard 1990, Finazzi 1994*).

#### **Deficit di antitrombina III (AT III)**

L'incidenza di complicanze trombotiche durante la gravidanza ed il post partum sembra essere tra il 31 ed il 44%. Le donne asintomatiche con deficit di AT III necessitano di un'adeguata profilassi antitrombotica per tutta la gravidanza. Lo schema sequenziale di eparina a dosi aggiustate (20.000-25.000UI /die, aPTT ratio 1,3-1,5) nel primo trimestre, AO nel secondo e terzo trimestre (INR 2,0-3,0), nuovamente eparina dalla 37a settimana è risultato sicuro ed efficace. L'uso di

concentrati di AT III durante il parto può essere preso in considerazione in casi selezionati.

**Deficit di proteina C, di proteina S e resistenza alla proteina C attivata**

Il rischio tromboembolico venoso associato a deficit di proteina C o proteina S è stimato intorno al 33% e 17% rispettivamente.

Il 60% di donne che presentano un primo episodio di trombosi venosa in gravidanza hanno una diagnosi di resistenza alla proteina C attivata (presenza del Fattore V Leiden). Nei soggetti eterozigoti per una di queste tre anomalie si ritiene attualmente indicato uno schema di profilassi con dosi fisse di eparina sottocute (7.500 UI ogni 12 ore) o EBPM (4.000 UI ogni 24 ore).

La sintesi delle raccomandazioni sulla profilassi e terapia della TVP in gravidanza e puerperio sono riportate nella Tab. 26.

TAB. 26 Profilassi e terapia antitrombotica in gravidanza e puerperio: gradi di raccomandazione

CONDIZIONE	RACCOMANDAZIONE
PROFILASSI PRIMARIA IN CASO DI ALLETTAMENTO PROLUNGATO	CALZE ELASTICHE
PROFILASSI PRIMARIA IN CASO DI TAGLIO CESAREO	CALZE ELASTICHE <i>oppure</i> EBPM S.C. (tra 2000 e 3000 UI ogni 24 ore) <i>oppure</i> EPARINA CALCICA S.C. (5000 UI ogni 12 ore)
PROFILASSI NELLE PAZIENTI CON PREGRESSO EPISODIO DI TEV	EBPM S.C. TRA 2000 E 3000 UI OGNI 24 ORE (o Eparina calcica s.c. 5000-7500 UI ogni 12 ore) PER TUTTA LA GRAVIDANZA, EVENTUALMENTE SEGUITA DA ANTICOAGULANTI ORALI POST-PARTUM PER 4-6 SETT.
ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI ED ABORTI RICORRENTI	ASPIRINA PIÙ EPARINA <i>oppure</i> ASPIRINA DA SOLA (vedi testo)
STATI TROMBOFILICI EREDITARI (carenza di proteina C, proteina S, resistenza alla proteina C attivata, mutazione della protrombina)	EBPM S.C. TRA 2000 E 3000 UI OGNI 24 ORE PER TUTTA LA GRAVIDANZA (o Eparina calcica s.c. 5000-7500 UI ogni 12 ore), EVENTUALMENTE SEGUITA DA ANTICOAGULANTI ORALI POST-PARTUM PER 4-6 SETT.
CARENZA CONGENITA DI ANTITROMBINA	EPARINA CALCICA S.C. OGNI 12 ORE MONITORANDO aPTT (da mantenere tra 1,3-1,5 a 6 ore dall'iniezione) NEL 1° TRIMESTRE, POI ANTICOAGULANTI ORALI NEL 2° E 3°, POI EPARINA AL PARTO. EVENTUALE IMPIEGO AL PARTO DI CONCENTRATI DI ANTITROMBINA
PIANIFICAZIONE DELLA GRAVIDANZA IN DONNE CHE ASSUMONO ANTICOAGULANTI ORALI SINE DIE	TEST DI GRAVIDANZA FREQUENTI; SOSTITUIRE ANTICOAGULANTI ORALI CON EPARINA QUANDO POSITIVO
S.C. = sottocute TEV = tromboembolismo venoso	

## Glossario

**ANALISI SPETTRALE** = modalità di analisi e rappresentazione del doppler pulsato (cfr.)

**aPTT** = Tempo di Tromboplastina Parziale attivata

**ATIII** = Antitrombina III

**B-mode** = immagine US tomografia su scala di grigi

**CUS** = Ultrasonografia per compressione (Compression Ultrasonography)

**DOPPLER CW** = esame ultrasonografico basato esclusivamente sulla rappresentazione della velocità di flusso (non immagine), senza possibilità di discriminazione spaziale

**DOPPLER PULSATO** = componente del duplex scanning (cfr.), che consente la rappresentazione della velocità di flusso di volumi campione discreti

**DUPLEX SCANNING** = esame ultrasonografico basato sulla combinazione di B-mode imaging e doppler pulsato

**EBD** = Eparina non frazionata a basse dosi fisse

**EBPM** = Eparine a Basso Peso Molecolare

**ECOCOLORDOPPLER** = esame ultrasonografico comprendente mappaggio del doppler pulsato in tempo reale con codifica a colori su immagine B-mode

**ENF** = Eparina Non Frazionata

**EP** = Embolia Polmonare

**INR** = International Normalized Ratio

**ISI** = International Sensitivity Index

**OMS** = Organizzazione Mondiale della Sanità

**PC** = Proteina C

**PCa** = Proteina C attivata

**POWER-DOPPLER** = variante dell'ecocolordoppler basato sulla rappresentazione delle velocità in funzione dell'intensità del segnale doppler (anziché dello "shift" di frequenza, ovvero della velocità)

**PS** = Proteina S

**PT** = Tempo di Protrombina

**RM** = Risonanza Magnetica nucleare

**rt-PA** = Attivatore tissutale ricombinante del Plasminogeno

**SK** = Streptochinasi

**SPT** = Sindrome Post-Trombotica

**TC** = Tomografia assiale Computerizza  
**TT** = Tempo di Trombina  
**TVAS** = Trombosi Venosa dell'Arto Superiore  
**TVP** = Trombosi Venosa Profonda  
**TEV** = Tromboembolia Venosa  
**TFSup** = Tromboflebite Superficiale  
**UK** = Urochinasi  
**US** = Ultrasuoni  
**VCI** = Vena Cava Inferiore  
**VPN** = Valore Predittivo Negativo  
**VPP** = Valore Predittivo Positivo

---

## | bibliografia |

---

- Abdool-Carrim T, Adler H, Becker P et al. (1997) The cost and benefit of prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip replacement. *DVT/PE Prophylaxis Consensus Forum. S Afr Med J* 87: 594-600.
- Abu Rahma AF, Sadler D, Stuart P et al. (1991) Conventional versus thrombolytic therapy in spontaneous (effort) axillary-subclavian vein thrombosis. *Am J Surg* 161: 459-65.
- Abu Rahma A, Powell M, Robinson PA (1996) Prospective study of safety of lower extremity phlebography with non-ionic contrast medium. *Am J Surg* 171: 255-8.
- Adelman B, Sobel M, Fujimura T et al. (1989) Heparin-associated thrombocytopenia: observations on the mechanism of platelet aggregation. *J Lab Clin Med* 113: 204-10.
- Adelman MA, Stone DH, Riles TS et al. (1997) A multidisciplinary approach to the treatment of Paget-Schroetter syndrome. *Ann Vasc Surg* 11: 149-54.
- Aderka D, Brown A et al. (1986) Idiopathic deep venous thrombosis in an apparent healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 57: 1846-9.
- Agnelli G, Volpato P, Radicchia S et al. (1992a) Detection of asymptomatic deep vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography in hip surgery patients. *Thromb Haemost* 68: 257-60.
- Agnelli GC (1997) Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thromb Haemost* 78: 117-20.
- Agnelli G, Brambilla G, Buoncristiani P et al. (1998) Enoxaparin plus compression stockings versus compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism in elective neurosurgery. *N Engl J Med* 339: 80-5.
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG (1999) Three-months compared with one-year of oral anticoagulant treatment after a first idiopathic deep vein thrombosis: the Warfarin Optimal Duration Italian Trial (WODIT). *Thromb Haemost (Suppl)* August: 684-5.
- Albrechtsson U, Olsson CG (1976) Thrombotic side-effects of lower limb phlebography. *Lancet* 1: 723-4.
- Albrechtsson U, Olsson CG (1979) Thrombosis following phlebo-gra-phy. A comparison of two contrast media. *Cardiovasc Radiol* 2: 9-14.
- Allan A, Williams JT, Bolton JP et al. (1983) The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 70: 172-4.
- Amarigiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD001484.
- Amendola MA, King LR, Pollack HM (1990) Staging of renal carcinoma using magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla. *Cancer* 66: 40-4.
- Amiral J, Bridey F, Dreyfus M et al. (1992) Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 68: 95-6.
- Amiral J, Lormeau JC, Marfaing-Koka A et al. (1997) Absence of cross-reactivity of SR90107/ORG31540 pentasaccharide with antibodies to heparin-PF4 complexes developed in HIT. *Blood Coagul Fibrinolysis* 8: 114-7.
- Anand SS, Wells PS, Hunt D et al. (1998) Does this patient have deep vein thrombosis? [published errata appear in *JAMA* 279: 1614 and 280: 328] [see comments] *JAMA* 279: 1094-9.
- Anderson DR, Ginsberg JS, Burrows R et al. (1991) Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: a need for concern at the time of delivery. *Thromb Haemost* 65: 248-50.
- Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN et al. (1993) Efficacy and cost of low molecular weight heparin compared with

standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 119: 1105-12.

Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. (1992) The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 152: 1660-4.

Anderson DR, Wells PS, Stiell I, MacLeod B, Simms M, Gray L, Robinson KS, Bormanis J, Mitchell Lewandowski B, Flowerdew G. Management of patients with suspected deep vein thrombosis in the emergency department: combining use of a clinical diagnosis model with D-dimer testing. *J Emerg Med* 2000 Oct; 19(3): 225-30.

Andreozzi M. From varicose vein and venous thrombosis to chronic venous insufficiency. *International Symposium advances in vascular pathology 2001. Monte Carlo Marzo 2001: 73-79*

Anonymous (1997) Prevention of venous thromboembolism. *International Consensus Statement (Guideline according to scientific evidence). Int Angiol* 16: 3-38.

Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 308: 235-46.

Arnolt RD, Grollman JH, Games AS (1979) The heparin flush: an aid in preventing post-venography thrombo-phlebitis. *Radiology* 130: 249-55.

Aronen HJ, Svedstrom E, Yriana J et al. (1994) Compression sonography in the diagnosis of deep venous thrombosis of the leg. *Ann Med* 26: 377-80.

Ascer E, Lolesen E, Pollina RM et al. (1995) Preliminary results of a non-operative approach to saphena femoral junction thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 22: 616-21.

Ashwanden M & Al The value of rapid D-Dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1999; 30: 929-35.

Athanasoulis CA (1993) Complications of vena cava filters. *Radiology* 188: 614-5.

Atri M, Herba MJ, Reinhold C et al. (1996) Accuracy of sonography in the evaluation of calf deep vein thrombosis in both postoperative surveillance and symptomatic patients. *Am J Roentgenol* 166: 1361-7.

Bailey J et al. (1991) Prospective randomized trial of sequential compression devices vs low-dose warfarin for deep venous thrombosis prophylaxis in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 6: S29-S35.

Baldt MM, Zontsich T, Stumpflen A et al. (1996) Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. *Radiology* 200: 423-8.

Barnes RW, Wu KK, Hoak JC (1975) Fallibility of the clinical diagnosis of venous thrombosis. *JAMA* 234: 605-7.

Barnett HG, Clifford JR, Lewellyn RC (1977) Safety of mini-dose heparin administration for neurosurgical patients. *J Neurosurg* 47: 27-30.

Barsotti J, Gruel Y, Rosset P et al. (1990) Comparative double blind study of two dosage regimens of low molecular weight heparin in elderly patients with a fracture of the head of the femur. *J Orthop Trauma* 4: 371-5.

Bastounis EA, Karyiannakis AJ et al. (1996) The incidence of occult cancer in-patients with deep venous thrombosis: a prospective study. *J Int Med* 239: 153-6.

Basu D, Gallus A, Hirsh J et al. (1972) A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 287: 324-7.

Bauer KA (1995) Management of patients with hereditary defects predisposing to thrombosis including pregnant women. *Thromb Haemost* 74: 94-100.

Baumgarten I, Braunschweig M, Triller J et al. (1998) Power-based colour coded duplex sonography for evaluation of calf veins. *Int Angiol* 17: 43-8.

Becker DM, Philbrick JT, Selby JB (1992) Inferior vena cava filters: indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 152: 1985-94.

Becker D, Gunter E, Strauss R et al. (1997) Color Doppler imaging versus phlebography in the diagnosis of deep leg and pelvic vein thrombosis. *J Ultrasound Med* 16: 31-7.

Belch JJ, Lowe GDO, Ward AG et al. (1981) Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 26: 115-7.

Benedict KT, Wheeler HB, Patwardhan NA (1977) Impedance plethysmography: correlation with contrast venography. *Radiology* 125: 695-9.

- Bentley PG, Kakkar VV, Scully MF et al. (1980) An objective study of alternative methods of heparin administration. *Thromb Res* 18: 177-87.
- Bergan JJ. (1991) Surgical management of acute superficial and deep femoral venous thrombosis. In: Ernst CB, Stanley JC, editors. *Current therapy in vascular surgery*. Philadelphia: B.C. Decker Inc 972-4.
- Bergqvist D, Burmark US, Frisell J et al. (1986) Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicenter trial on prevention of post-operative thrombosis. *Br J Surg* 73: 204-8.
- Bergqvist D, Kettunen K, Fradlin H et al. (1991) Thromboprophylaxis in patients with hip fracture: a prospective randomized comparative study between ORG 10172 and Dextran 70. *Surg* 109: 617-22.
- Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T (1993) Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Semin Thromb Hemost* 19: 147-51.
- Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA et al. (1995) Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Brit J Surg* 82: 496-501.
- Bergqvist D, Benoni G, Björgell O et al. (1996) Low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 335: 696-700.
- Bern MM, Bothe A Jr, Bistran B et al. (1986) Prophylaxis against central vein thrombosis with low dose warfarin. *Surgery* 99: 216-21.
- Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR (1990) Very low dose of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters; a randomised prospective trial. *Ann Intern Med* 112: 423-8.
- Bernardi E, Prandoni P, Lensing AWA et al. (1998) Simplified compression ultrasound strategy for the diagnostic management of patients with clinically suspected venous thrombosis. *Br Med J* 317: 1037-40.
- Bertoli D, Borelli G (1986) Peri and postnatal, teratology and reproductive studies of low molecular heparin in pregnancy. *Drug Research* 36: 1260-3.
- Bettmann MA, Paulin S (1977) Leg phlebography: the incidence, nature and modification of undesirable effects. *Radiology* 122: 101-4.
- Bettmann MA, Salzman EW (1980) Reduction of venous thrombosis complicating phlebography. *Am J Roentgenol* 134:1169-73.
- Bettman MA, Steinberg I (1983) The superior vena cava. In: Abrams' *Angiography. "Vascular and Interventional Radiology 3rd Edition Vol 1 Pagg. 923-38*. Little and Brown & Co, Boston.
- Bettmann MA, Robbins A, Braun SD et al. (1987) Contrast venography of the leg: diagnostic efficacy, tolerance, and complication rates with ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 165: 113-6.
- Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL et al. (1998) The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients with suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 128: 1-7.
- Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, Durica SS, Comp PC, George JN, Tytle TL, Owen WL, McKee PA Predictive value of compression ultrasonography for deep vein thrombosis in symptomatic outpatients: clinical implications of the site of vein noncompressibility. *Arch Intern Med* 2000 Feb 14; 160(3): 309-13
- Blumemberg RM, Barton E, Gelfand ML (1998) Occult deep vein thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 27: 338-43.
- Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch Intern Med* 2000 Jun 26; 160(12): 1769-73
- Boers GHJ (1997) Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. a review of evidence and relevance. *Thromb Haemost* 78: 520-2.
- Boneu B (1993) An international multicentre study: Clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery: report of the International Clivarin Assessment Group. *Blood Coagul Fibrinol* 4: S21-S22.
- Borg JY, Levesque H, Cailleux N et al. (1997) Rapid quantitative d-dimer assay and clinical evaluation for the diagnosis of clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 77: 602-3.
- Bounameaux H, Banga JD, Bluhmki E et al. (1992) Double-blind randomized comparison of systemic continuous infusion of 0.25 versus 0.50 mg/kg/24 h of alteplase over 3 to 7 days of treatment of deep venous thrombosis in heparinized patients: results of the European Thrombolysis with rt-PA in venous Thrombosis Trial

- (ETTT). *Thromb Haemost* 67: 306-9.
- Bounameaux H, De Moerloose P, Perrier A (1994) Plasma measurement of d-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism-an overview. *Thromb Haemost* 71: 1-6.
- Bovyn G, Gory P, Reynaud P et al. (1997) The Tempofilter: a multicenter study of a new temporary caval filter implantable for up to six weeks. *Ann Vasc Surg* 11: 520-8.
- Bradley MJ, Spencer PA, Alexander L et al. (1993) Colour flow mapping in the diagnosis of the calf deep vein thrombosis. *Clin Radiol* 47: 399-402.
- Bradley M, Bladon J, Barker H. D-dimer assay for deep vein thrombosis: its role with colour Doppler sono-graphy. *Clin Radiol* 2000 Jul; 55(7): 525-7
- Brakker A, Kuiper J (1988) The influence of compressive stockings on the hemodynamics in the lower limbs. *Phlebology* 3: 147-53.
- Brandjes DPM, Heijboer H, Büller HR et al. (1992) Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 327: 1485-9.
- Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H et al. (1997) Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 349: 759-62.
- Brenner B, Pery M, Lanir N et al. (1995) Application of a bedside whole blood D-dimer assay in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinol* 6: 219-22.
- Bridey F, Wolff M et al. (1995) Fatal cerebral venous sinus thrombosis associated with the Factor V Leiden mutation and the use of oral contraceptive. *Thromb Haemost* 74: 1382.
- Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M et al. (1993) Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 119: 104-9.
- Broekmans AW, Loeliger EA (1982) Therapeutic control of anticoagulant treatment. *Br Med J* 284: 1330-1.
- Browse NL, Clemenson G, Croft DN (1972) Fibrinogen-detectable thrombosis in the legs and pulmonary embolism. *Br Med J* 1: 603-4.
- Browse NL, Burnard KG, Thomas ML (1993) Malattie delle vene. Patologia, diagnosi e trattamento. *Momento Medico* ed, Salerno. Vol 2 – Cap. 18: 521-61.
- Buller HR, Lensing AWA, Hirsh J et al. (1991) Deep vein thrombosis: new non-invasive diagnostic tests. *Thromb Haemost* 66: 133-7.
- Cade JF (1982) High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 10: 448-50.
- Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF et al. (1991) Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 63: 385-90.
- Cairns JA, Hirsh J, Lewis HD et al. (1992) Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 102: S456-S481.
- CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group (1997) CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 349: 1641-9.
- Catalano C, Pavone P, Laghi A et al. (1997) Role of MR venography in the evaluation of deep venous thrombosis. *Acta Radiol* 38: 907-12.
- Cattaneo M (1997) Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombotic disease. *Int J Clin Lab Res* 27: 139-44.
- Cavanna L, Civaldi G, Vallisa D (1998) Ultrasound image of massive inferior vena cava thrombosis causing asymptomatic subclinical disseminated intravascular coagulation. *Haematologica* 83: 1041-2.
- Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F (1978) Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 49: 378-81.
- Chacek S, MacGregor-Gooch J, Halabe-Cherem J et al. (1998) Pyoderma gangrenosum and extensive caval thrombosis associated with the antiphospholipid syndrome-a case report. *Angiology* 49: 157-60.
- Chang R, Horne MK, Mayo DJ (1996) Pulse-spray treatment of subclavian and jugular venous thrombi with recombinant tissue plasminogen activator. *J Vasc Interv Radiol* 7: 845-51.
- Chaudhry Samena Compression stockings may help prevent deep vein thrombosis 2001 *BMJ*; 322: 1200 (19 May)
- Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL et al. (1996) Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 24: 745-9.

- Chest 6° AACP consensus conference Chest 2001, 119 (1 Suppl)
- Clagett GP, Reisch JS (1988) Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 208: 227-40.
- Clagett GP, Anderson FA, Levine MN et al. (1995) Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 108: S312-S334.
- Clarke CS, Harlin SA (1999) Puerperal ovarian vein thrombosis with extension into the vena cava. *Am Surg* 65: 147-50.
- Clong BH, Fawaz I, Chesterman CN et al. (1989) Heparin-induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin-dependent antibody with platelets. *Br J Haematol* 73: 235-40.
- Coe NP, Collins REC, Klein LA et al. (1978) Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery* 83: 230-4.
- Cogo A, Lensing AWA, Prandoni P et al. (1993a) Comparison of real-time b-mode ultrasonography and doppler ultrasound with contrast venography in the diagnosis of venous thrombosis in symptomatic out-patients. *Thromb Haemost* 70: 404-7.
- Cogo A, Lensing AW, Prandoni P et al. (1993b) Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 153: 2777-80.
- Cogo A, Lensing AWA, Koopman MM et al. (1998) Compression ultrasound for diagnostic management of patients with clinically suspected deep-vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 316: 17-20.
- Cohen GS, Braunstein L, Ball DS et al. (1996) Effort thrombosis; effective treatment with vascular stent after unrelieved venous stenosis following a surgical release procedure. *Cardiovasc Intervent Radiol* 19: 37-9.
- Cohen JR, Tenenbaum N, Citron M. (1991) Greenfield filter as primary therapy for deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism in patients with cancer. *Surgery* 109: 12-5.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al. (1988) Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 318: 1162-73.
- Collins R, MacMahon S, Flather M et al. (1996) Clinical effects of anticoagulants in acute myocardial infarction; a systemic overview of the randomised trials. *Br Med J* 313: 652-9.
- Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA et al. (1994) Use of Enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. *J Bone Joint Surg Am* 76: 3-14.
- Colwell CW, Spiro E, Trowbridge AA et al. (1995) Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. Enoxaparin Clinical Trial group. *Clin Orthop* 321: 19-27.
- Common HH, Seaman AJ, Roesch J et al. (1976) Deep vein thrombosis treated with streptokinase or heparin. *Angiology* 27: 645-54.
- Conard J, Horellou MH, Van Dreden P et al. (1990) Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 63: 319-20.
- Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et al. (1995) Clinical recommendations using levels of evidence for antithrombotic agents. *Chest* 108: S227-S230.
- Cools FJ, Kockx MM, Boechxstaens GE et al. (1996) Primary systemic amyloidosis complicated by massive thrombosis. *Chest* 110: 282-4.
- Coon WW (1974) Operative therapy of venous thromboembolism. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 43: 71-5.
- Cope LH (1992) Case Report: deep venous thrombosis following iopamidol venography. *Clinical Radiology* 45: 44-5.
- Corrigan TP, Fossard DP, Spindler J et al. (1974) Phlebography in the management of pulmonary embolism. *Br J Surg* 61: 484-8.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P et al. (1993) Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulant clinic. *Thromb Haemost* 69: 316-20.
- Cosmi B & Al Value of family history in identifying women at risk of venous thrombosis during oral contraception: observational study. *BMJ* 2001; 322: 1024-5
- Cowchock S (1996) Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 5: 467-72.
- Cranley JJ, Canos AJ, Sull WJ (1976) The diagnosis of deep venous thrombosis: fallibility of clinical symptoms and

signs. *Arch Surg* 111: 34-6.

Crippa L, Ravasi F, D'Angelo SV et al. (1995) Diagnostic value of compression ultrasonography and fibrinogen-related parameters for the detection of postoperative deep vein thrombosis following elective hip replacement: a pilot study. *Thromb Haemost* 74: 1235-9.

Cronan JJ, Leen V (1989) Recurrent deep venous thrombosis: limitations of US. *Radiology* 170: 739-42.

Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J et al. (1991) A standard heparin normogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 151: 333-7.

Cuppini S, Cattelan AM, Casara D et al. (1991) Occult pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Ann Ital Med Int* 6: 1-5.

D'Angelo A, D'Alessandro G, Tomassini L (1996) Evaluation of a new rapid quantitative d-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 75: 412-6.

Dahal OE, Aspelin T, Arnesen H et al. (1995) Increased activation of coagulation and formation of late deep vein thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res* 74: 299-306.

Dahal OE, Andreassen G, Aspelin T et al. (1997) Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery – results of a double-blind prospective, randomised placebo-controlled study with Dalteparin. *Thromb Haemost* 77: 26-31.

Dahan R, Houlbert D, Caulin C et al. (1986) Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 16: 159-64.

Dahlman TC, Hellgren MSE, Blomback M (1989) Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentration in plasma. *Am J Obstet Gynecol* 161: 420-5.

Dahlman TC (1993) Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1265-70.

Dale S, Gogstad GO, Brosstad F et al. (1994) Comparison of three D-Dimer assays for the diagnosis of DVT: ELISA, Latex and an immunofiltration assay (Nycocard D-Dimer). *Thromb Haemost* 71: 270-4.

Das SK, Cohen AT, Edmonson RA et al. (1996) Low molecular weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism. A randomised trial. *World J Surg* 20: 521-7.

Davidson BL, Elliott CG, Lensing AW (1992) Low accuracy of color Doppler ultrasound in the detection of proximal leg vein thrombosis in asymptomatic high risk, patients. *Ann Intern Med* 117: 735-8.

Davis FM, Quince M, Laurenson VG (1980) Deep vein thrombosis and anaesthetic technique in emergency hip surgery. *Br Med J* 281: 1528-9.

De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM (1996) Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 87: 3531-44.

De Valois JC, Van Schaik CC, Verzijlbergen F et al. (1990) Contrast venography: from gold standard to "golden back-up" in clinically suspected deep vein thrombosis. *Eur J Radiol* 11: 131-7.

Dechavanne M, Ville D, Berruyer M et al. (1989) Randomized trial of a low molecular weight heparin (Kabi 2165) versus adjusted dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep-vein thrombosis after elective hip surgery. *Haemostasis* 19: 5-12.

Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al. (1998) A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 338: 409-15.

Dedden P, Chang B, Nagel D (1997) Pharmacy-managed program for home treatment of deep vein thrombosis with enoxaparin. *Am J Health Syst Pharm* 54: 1968-72.

Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS et al. (1998) Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 158: 47-50.

Dolovich L, Ginsberg JS (1997) Low molecular weight heparins in the treatment of venous thromboembolism; an updated meta-analysis. *Vessels* 3: 4-11.

Dorfman GS, Cronan JJ, Tupper TB et al. (1987) Occult pulmonary embolism: a common occurrence in deep venous thrombosis. *Am J Roentgenol* 148: 263-6.

Doyle DJ, Turpie AGG, Hirsh J et al. (1987) Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 107: 441-5.

- Drapkin A, Merskey C (1972) Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. Relation of therapeutic benefit to patient's age, sex and severity of infarction. *JAMA* 222: 541-8.
- Drummond M, Aristides M, Davies L et al. (1994) Economic evaluation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Brit J Surg* 81: 1974-6.
- Druy EM, Trout HH III, Giordano JM et al. (1985) Lytic therapy in the treatment of axillary and subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2: 821-7.
- Dunkaman WB, Johnson GR et al. (1993) Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. *Circulation* 87 (suppl VI): 94-101.
- Eikelboom and Baker Editorials Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: prospective study *BMJ* 2001; 322: 1212-1213 (19 May)
- Eklöf BO (1994) The value of thrombectomy. In: Bergqvist D, Comerota AJ, Nicolaidis AN, Scurr JH. (eds) *Prevention of venous thromboembolism*. Med-Orion Pub Co London pp.357-71.
- Elias A, Le Corff G, Bouvier JL et al. (1987) Value of real-time B-mode ultrasound imaging in the diagnosis of deep vein thrombosis of the lower limbs. *Int Angiol* 6: 175-82.
- Elias A, Aptel I, Huc B et al. (1996) D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays. *Thromb Haemost* 76: 518-22.
- Eliot MS, Immelman EJ, Jeffery P et al. (1979) A comparative randomized trial of heparin versus streptokinase in the treatment of acute proximal vein thrombosis: an interim report of a prospective trial. *Br J Surg* 66: 838-43.
- Elliott CG, Suchyta M, Rose SC et al. (1993) Duplex ultrasonography for the detection of deep vein thrombi after total hip or knee arthroplasty. *Angiology* 44: 26-33.
- Ellis MH, Manor Y, Witz M. Risk factors and management of patients with upper limb deep vein thrombosis. *Chest* 2000 Jan;117(1): 43-6
- Eriksson BI, Kälébo P, Anthmyr BA et al. (1991) Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg (A)* 73: 484-93.
- Eriksson BI, Ekman S, Kälébo P et al. (1996) Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 30393. *Lancet* 347: 635-9.
- Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S et al. (1997a) Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin: results of a double-blind multicentre trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 79: 326-33.
- Eriksson BI; Jørgensen PW, Kälébo P et al. (1997b) A comparison of recombinant hirudin with low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 337: 1329-35.
- Eskander MB, Limb D, Stone MH et al. (1997) Sequential mechanical and pharmacological thromboprophylaxis in the surgery of hip fractures. A pilot study. *Int Orthop* 21: 259-61.
- Estrada CA, Mansfield CJ, Heudebert GR. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Gen Intern Med* 2000 Feb; 15(2): 108-15.
- Evans AJ, Sostman HD, Knelson MH et al. (1993) Detection of deep venous thrombosis: prospective comparison of MR imaging with contrast venography. *Am J Roentgenol* 161: 131-9.
- Fagher B, Lundh B (1981) Heparin treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 210: 357-61.
- Faunø P, Suomalainen O, Rehnberg V et al. (1994) Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty. A comparison between unfractionated and low molecular weight heparin. *J Bone Joint Surg (A)* 76: 1814-8.
- Fennerty A, Dolben J, Thomas P et al. (1984) Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose. *Br Med J* 288: 1268-70.
- Ferris EJ (1983a) The inferior vena cava, In: Abrams' *Angiography "Vascular and Interventional Radiology"* 3rd Edition, Little and Brown & Co, Boston Vol 1: 939-75.
- Figuerola AJ, Stein JP, Lieskovsky G et al. (1997) Adrenal cortical carcinoma associated with venous tumour thrombus extension. *Br J Urol* 80: 397-400.
- Finazzi G, Barbui T (1994) Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S. *Thromb Haemost* 71: 15-8.
- Fitzmaurica DA & Al Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerized decision

support and near-patient testing. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2343-48

Forbes CD, Lowe GDO (1987) Clinical diagnosis. In Hirsh J (ed): *Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pag 9.

Forbes K, Stevenson AJ (1998 ) The use of power Doppler ultrasound in the diagnosis of isolated deep venous thrombosis of the calf. *Clin Radiol* 53: 752-4.

Fordyce MJF, Ling RSM. (1992) A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg (B)* 74: 45-9.

Frame JN, Mulvey KP, Phares JC et al. (1989) Correction of severe heparin-associated thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin. *Ann Intern Med* 111: 946-7.

Francis CW, Pellegrini VD Jr, Marder VJ et al. (1992) Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 267: 2911-5.

Friedland M, Kazmer A, Kline R et al. (1996) Vena cava duplex imaging before caval interruption. *J Vasc Surg* 24: 608-12.

Frim DM, Barker FG, Poletti CE et al. (1992) Postoperative low-dose heparin decreases thromboembolic complications in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 30: 830-3.

Frisbie JH, Sasahara AA (1981) Low dose heparin prophylaxis for DVT in acute spinal cord injury patients: a controlled study. *Paraplegia* 19: 343-6.

Fuochi C, Furlan F, Pellegrini M et al. (1996) Criteri dell'utilizzazione e indicazioni all'uso dei filtri endocavali definitivi e temporanei con durata breve e media. *Esperienza personale e revisione della letteratura*. *Radiol Med* 92: 431-7.

Gagner M, Pomp A, Heniford BT et al. (1997) Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg* 226: 238-46.

Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ et al. (1973) Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 288: 545-51.

Gallus AS, Raman K, Darby T (1983) Venous thrombosis after elective hip replacement: the influence of preventive intermittent calf compression and of surgical technique. *Br J Surg* 70: 17-9.

Gallus AS, Jackaman J, Tillet J et al. (1986) Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 2: 1293-6.

Gallus AS, Salzman EW, Hirsh H (1994) Prevention of venous thromboembolism. In: *Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and clinical practice*, Third Edition, Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW eds, JB Lippincott Company, Philadelphia pag 1331-45.

Geerts WH, Code KI, Jay RM et al. (1994) A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 331: 1601-6.

Geerts WH, Jay RM, Code KI et al. (1996) A comparison of low dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 335: 701-7.

Gent M, Hirsh J, Ginsberg JS et al. (1996) Low-molecular-weight heparinoid (Orgaran) is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism following surgery for hip fracture. *Circulation* 93: 80-4.

Gerhart TN et al. (1991) Low molecular weight heparinoid compared with warfarin for prophylaxis of deep venous thrombosis in patients who are operated for fracture of the hip. *J Bone Joint Surg (A)* 73: 494-502.

Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J et al. (1989b) Heparin therapy during pregnancy: risks to fetus and mother. *Arch Intern Med* 149: 2233-6.

Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC et al. (1989a) Risk to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 61: 197-203.

Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J et al. (1990) Heparin effect on bone density. *Thromb Haemost* 64: 286-89.

Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF et al. (1992) Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 67: 519-20.

Ginsberg JS, Hirsh J (1995) Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 108: 305S-311S.

Ginsburg KS et al. (1995) Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 86: 3685-91.

Glazier RL, Crowell EB (1976) Randomized prospective trial of continuous vs intermittent heparin therapy. *JAMA* 236: 1365-7.

- Gloor B, Müller M, Largiadèr J (1996) Treatment concept in deep pelvic-leg venous thrombosis. *Swiss Surg* 3: 78-86.
- Goldfarb DA, Novick AC, Loring R (1990) Magnetic resonance imaging for assessment of vena caval tumor thrombi: A comparative study with venacavography and computerized tomography scanning. *J Urol* 144: 1100-3.
- Goldhaber SZ, Buring JE, Lipnick RJ et al. (1984) Pooled analysis of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep vein thrombosis. *Am J Med* 76: 393-7.
- Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D et al. (1990) Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med* 88: 235-40.
- Goldhaber SZ, Polak JF, Feldstein ML et al. (1994) Efficacy and safety of repeated boluses of urokinase in the treatment of deep venous thrombosis. *Am J Cardiol* 73: 75-9.
- Grau E, Real E, Pastor E et al. (1998) Home treatment of deep vein thrombosis: a two-year experience of a single institution. *Haematologica* 83: 438-41.
- Green D, Rossi EC, Yao JST et al. (1982) Deep vein thrombosis in spinal cord injury: effect of prophylaxis with calf compression, aspirin and dipyridamole. *Paraplegia* 20: 227-34.
- Green D, Lee MY, Ito VY et al. (1988) Fixed versus adjusted-dose heparin in the prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury. *JAMA* 260: 1255-8.
- Green D, Lee MY, Lim AC et al. (1990) Prevention of thromboembolism after spinal cord injury with low molecular weight heparin. *Ann Intern Med* 113: 571-4.
- Green D, Hull RD, Brant R et al. (1992) Lower mortality in cancer patients treated with low molecular weight versus standard heparin. *Lancet* 339: 1476.
- Green D (1994) Prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury patients. *Chest* 102: 649-51.
- Greinacher A, Potzsch B, Amiral J et al. (1994a) Heparin induced thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb Haemost* 71: 247-51.
- Greinhacher A, Amiral J, Dummel V et al. (1994b) Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. *Transfusion* 34: 381-5.
- Guazzaloca G, Palareti G, Legnani C et al. (1997). Trombosi venosa profonda: validazione di una procedura diagnostica non invasiva basata su ultrasonografia con compressione associata a dosaggio dei D-dimeri plasmatici. *Min Cardioangiol* 45: 259-66.
- Gunnar MR et al. (1990) ACC/AHA Task Force Report; Guidelines for the Early Management of patients With Acute Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American heart association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to Develop Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 16: 249-92.
- Haas SB, Insall JN, Scuderi GR et al. (1990) Pneumatic sequential compression boots compared with aspirin prophylaxis of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg (A)* 72: 27-31.
- Haas S, Flosbach CW (1994) Antithrombotic efficacy and safety of enoxaparin in general surgery. German multicentre trial. *Eur J Surg Suppl* 571: 37-43.
- Haeger K (1969) Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 20: 219-23.
- Haentjens P. (1996) Thrombotic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of low molecular weight heparin. *Injury* 27: 385-90.
- Halkin H, Goldberg J, Modan M et al. (1982) Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 96: 561-5.
- Hall JG, Pauli RM, Wilson KM (1980) Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *N Engl J Med* 68: 122-37.
- Hamsten A, De Faire U, Walldius A et al. (1987) Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* ii: 3-8.
- Hamulyak K, Lensing AWA, van der Meer J et al. (1995) Subcutaneous low molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? *Thromb Haemost* 74: 1428-31.
- Harenberg J, Kallenbag B, Martin U et al. (1990) Randomised controlled study of heparin and low molecular weight heparins for prevention of deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Res* 59: 639-50.

- Harenberg J, Roebruck P et al. (1996) Subcutaneous low molecular weight heparins versus standard heparin and the prevention of thromboembolism medical patients. *Haemostasis* 26: 127-39.
- Harris EN (1990) Antiphospholipid antibodies. *Br J Hematol* 74: 1-9.
- Havig O. (1977) Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. *Acta Chir Scand* 478 (Supp): 1-120.
- Heidrich H, Kahl K, Penninger C et al. (1998) Heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated heparin. A prospective study of inpatient treatment of internal medicine patients. *Med Klin* 93: 343-6.
- Heijboer H, Cogo A, Buller HR et al. (1992) Detection of deep vein thrombosis with impedance plethysmography and real-time compression ultrasonography in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 152: 1901-3.
- Heit J, Berkowitz SD, Bona R et al. (1997) Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardepain sodium) compared to warfarin for prevention of venous thromboembolism following total hip replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. *Thromb Haemost* 77: 32-8.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000 Mar 27; 160(6): 809-15
- Hendolin H, Mattila MAK, Poikolainen E (1981) The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the leg after open prostatectomy. *Acta Chir Scand* 147: 425-9.
- Henry M, Amor M, Henry I et al. (1997) Thrombectomie par le cathéter hydrolyser. A' propos de 50 cas. *Arch Mal Coeur Vaiss* 90: 797-804.
- Heron E, Lozinguez O, Alhenc-Gelas M, Emmerich J, Fiessinger JN. Hypercoagulable states in primary upper-extremity deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2000 Feb 14; 160(3): 382-
- Hingorani A, Ascher E, Lorenson E et al. (1997) Upper extremity deep venous thrombosis and its impact on morbidity and mortality rates in a hospital-based population. *J Vasc Surg* 26: 853-60.
- Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. (1995) Prevalence of deep venous thrombosis in medical intensive care unit patients. *JAMA* 274: 335-7.
- Hirsch DR, Hoak J (1996) Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. AHA Medical Scientific Statement. *Circulation* 93: 2212-45.
- Hirsh J, Hull RD, Raskob GE (1986) Clinical features and diagnosis of venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 8: 114B-127B.
- Hirsh J, Hull RD (1987) Venous thromboembolism: natural history, diagnosis, and management. CRC Press, Boca Raton, USA.
- Hirsh J, Turpie AGG (1990) Use of plasminogen activators in venous thrombosis. *World J Surg* 14: 688-93.
- Hirsh J (1991) Heparin. *N Engl J Med* 324: 1565-74.
- Hirsh J (1992a) Subcutaneous compared with intravenous heparin for deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 117: 266.
- Hirsh J (1992b) Substandard monitoring of warfarin in North America: time for change. *Arch Intern Med* 152: 257-8.
- Hirsh J, Fuster V (1994) Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. *Circulation* 89: 1469-80.
- Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE et al. (1995) Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 108: 258-75.
- Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R et al. (1998) Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. In: Dalen JE, Hirsh J eds: Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy *Chest* 114: 489S-510S.
- Holst J, Lindblad B, Berqvist D et al. (1994) Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight-heparin (tinzaparin, Logiparin): an experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinol* 5: 795-803.
- Hommel DW, Bura A, Mazzolai L et al. (1992) Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 116: 279-84.
- Hood DB, Kuehne J, Yellin AE, Weaver FA (1997) Vascular complications of thoracic outlet syndrome. *Am Surg* 63: 913-7.
- Horellou MH, Conard J, Lecrubier C et al. (1984) Persistent heparin induced thrombocytopenia despite therapy with

low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 51: 134.

Horlocker TT (1998) Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 338: 687.

Howard AW, Aaron SD (1998) Low Molecular Weight Heparin Decreases Proximal and Distal Deep Venous Thrombosis Following Total Knee Arthroplasty. *Thromb Haemost* 79: 902-6.

Hubsch P, Schurawitzki H, Susani M et al. (1992) Color doppler imaging of inferior vena cava: identification of tumor thrombus. *J Ultrasound Med* 11: 639-45.

Huber O, Bounameaux H, Borst F, et al. (1992) Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg* 127: 310

Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW et al. (1986) Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis. The Amsterdam general practitioner study. *N Engl J Med* 314: 823-8.

Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW et al. (1989) Unexpected High prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 95: 498-502.

Hull RD, Hirsh J, Sackett DL et al. (1977) Combined use of leg scanning and impedance plethysmography in suspected venous thrombosis. An alternative to venography. *N Engl J Med* 296: 1497-500.

Hull RD, Delmore TJ, Hirsh J et al. (1979) Effectiveness of intermittent pulsatile stockings for the prevention of calf and thigh vein thrombosis in patients undergoing elective knee surgery. *Thromb Res* 16: 37-45.

Hull RD, Hirsh J, Sackett DL (1981) Cost-effectiveness of clinical diagnosis, venography, and non-invasive testing in patients with symptomatic deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 304: 1561-7.

Hull RD, Hirsh J, Jay R et al. (1982) Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 307: 1676-81.

Hull RD, Raskob GE, Leclerc JR et al. (1984) The diagnosis of clinically suspected venous thrombosis. *Clin Chest Med* 5: 439-56.

Hull RD, Hirsh J, Carter CJ et al. (1985) Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 102: 21-8.

Hull RD, Raskob GE, Hirsh J et al. (1986) Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 315: 1109-14.

Hull RD, Raskob GE, Carter CJ (1990a). Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. Clinical validity of negative findings. *Ann Int Med* 112: 663-7.

Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D et al. (1990b) Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 322: 1260-4.

Hull RD, Raskob GE, Gent M et al. (1990c) Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 263: 2313-7.

Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D et al. (1992a) Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 152: 1589-95.

Hull RD, Raskob GL, Pineo GF et al. (1992b) Subcutaneous low molecular-weight heparin compared with intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 326: 975-82.

Hull RD, Raskob GE, Pineo GF et al. (1993) A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 329: 1370-6.

Hull RD, Raskob GE, Brant RF et al. (1997) The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy: the emerging theme of delayed recurrence. *Arch Intern Med* 157: 2317-21.

Hull RD, Brant RF, Pineo GF et al. (1999) Preoperative vs postoperative initiation of low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med* 159: 137-41.

Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G et al (1997) Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 77: 39-43.

Husni EA, Williams WA (1982) Superficial thrombophlebitis of lower limbs. *Surgery* 91: 70-4.

Ibarra-Perez C, Lau-Cortes E, Colmenero-Zubieta S et al. (1988) Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. *Angiology* 39: 505-13.

International Consensus Statement of International Union of Angiology – IUA – Angiol 1997; 16: 3-34.

- ISIS-2 (1988) Second International Study of Infarct Survival collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* ii: 349-60.
- Janssen MCH, Heebels AE, Demetz M et al. (1997) Reliability of five rapid d-dimer assays compared to ELISA in the exclusion of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 77: 262-6.
- Jongbloets LM, Lensing AW, Koopman MM et al. (1994) Limitations of compression ultrasound for the detection of symptomless postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 343: 1142-4.
- Jorgensen JO, Hamel KC, Morgan AM et al. (1993) The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *J Vasc Surg* 18: 70-3.
- Jorgensen PS et al. (1992) The thromboprophylactic effect of a low molecular weight heparin (Fragmin) in hip fracture surgery. *Clin Orthop Rel Res* 278: 85-100.
- Juhan C, Miltgen G, Barthelemy P et al. (1991) Treatment of ilio-femoral venous thromboses with surgical thrombectomy. *Bull Acad Natl Med* 175: 643-9.
- Juhan CM, Alimi YS, Barthelemy PJ et al. (1997) Late results of iliofemoral venous thrombectomy. *J Vasc Surg* 25: 417-22.
- Kakkar VV, Flanc C, Howe CT et al. (1969b) Treatment of deep vein thrombosis: a trial of heparin, strepto-kinase and arvin. *Br Med J* 1: 806-10.
- Kakkar VV, Fok PJ, Murray WJG, et al. (1985) Heparin and dihydroergotamine prophylaxis against thromboembolism after hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 67B: 538.
- Kakkar VV, Howe Cr, Flanc C et al. (1969a) Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 2: 230-2.
- Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP et al. (1977) Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low dose of heparin, an international multicentre trial. *Lancet* 1: 567-9.
- Kakkar VV, Murray WJG (1985) Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thromboembolism: a co-operative study. *Brit J Surg* 72: 786-91.
- Kakkar VV (1993a) Efficacy and safety of Clivarine and other low molecular weight heparins in general surgery: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinol* 4: S23-S27.
- Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA et al. (1993b) Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 341: 259-64.
- Kakkar VV (1995) Effectiveness and safety of low molecular weight heparins in the prevention of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 74: 364-8.
- Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B et al. (1997) Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg* 21: 2-8.
- Kalebo P, Anthmyr BA, Eriksson BI et al. (1990) Phlebographic findings in venous thrombosis following total hip replacement. *Acta Radiol* 31: 259-63.
- Kalebo P, Anthmyr BA, Eriksson BI et al. (1997) Optimization of ascending phlebography of the leg for screening of deep vein thrombosis in thromboprophylactic trials. *Acta Radiol* 38: 320-6.
- Kappers-Klunne MC, Boon DM, Hop WC et al. (1997) Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a prospective analysis of the incidence in patients with heart and cerebrovascular disease. *Br J Haematol* 96: 442-6.
- Kaufman JA, Geller SC (1995) When to use an inferior vena cava filter. *Am J Roentgenol* 164: 256-7.
- Kazmier FJ (1982) Deep venous thrombosis. In Kwaan HC, Bowie EJW (edit): *Thrombosis*. WB Saunders Company, Philadelphia, pag 85
- Kearney GP, Waters WB, Klein LA et al. (1981) Results of inferior vena cava resection for renal cell carcinoma. *Urol Baltimore* 125: 769-73.
- Kearon C, Hirsh J (1997) Current concepts: management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 336: 1506-11.
- Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J (1998a) The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 129: 1044-9.
- Kearon C, Julian JA, Newman TE et al. (1998b) Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Int Med* 128: 663-77.

- Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. (1999) A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 340: 901-7.
- Kelekis NL, Semelka RC, Hill ML et al. (1996) Malignant fibrous histiocytoma of the inferior vena cava: appearances on contrast-enhanced spiral CT and MRI. *Abdominal Imaging* 21: 461-3.
- Keller MS, Taylor KJW, Riely CA (1989) Pseudoportal doppler signal in the partially obstructed inferior vena cava. *Radiology* 170: 475-7.
- Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE (1994) Immunoglobulin G from patients with heparin induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 83: 3232-9.
- Kemmeren JM & Al Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis *BMJ* 2001; 323: 1-9
- Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG et al. (1987) Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients. *Acta Med Scand* 222: 409-14.
- Killick SB, Pentek PG, Mercieca JE et al. (1997) Comparison of immunofiltration assay of plasma d-dimer with diagnostic imaging in deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 96: 846-9.
- Kimoto T, Kohno H, Uchida M et al. (1998) Inferior vena cava thrombosis after traumatic liver injury. *Hpb Surgery* 11: 111-6.
- Knudson MM, Morabito D, Paiement GD et al. (1996) Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 41: 446-59.
- Koch A, Bouges S, Ziegler S et al. (1997) Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 84: 750-9.
- Köller M, Schoch U, Buchman P et al. (1986) Low molecular weight heparin (Kabi 2165) as thromboprophylaxis in elective visceral surgery. A randomized double-blind study versus unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 56: 243-6.
- Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F et al. (1996) Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight
- Labas P, Ohradka B, Vladimir J, Cambal M. The home treatment of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, forced mobilisation and compression. *Int Angiol* 2000 Dec; 19(4): 303-7
- Kroger K, Rudofsky G (1998) Duplex sonography of vascularization of venous thrombosis. *Int Angiol* 17:103-7.
- Laissy JP, Cinqualbre A, Loshkajian A et al. (1996) Assessment of deep venous thrombosis in the lower limbs and pelvis: MR venography versus duplex Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 167: 971-5.
- Lam KK, Lui CC (1998) Successful treatment of acute inferior vena cava and unilateral renal vein thrombosis by local infusion of recombinant tissue plasminogen activator. *Am J Kidney Dis* 32: 1075-9.
- Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L (1989a) Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med* 87: 153-9.
- Landefeld CS, Beyth RJ (1993) Anticoagulant-related bleeding – clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 95: 315-28.
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. (1996a) Inherited thrombophilia .1. *Thromb Haemost* 76: 651-62.
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. (1996b) Inherited thrombophilia .2. *Thromb Haemost* 76: 824-34.
- Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM et al. (1991) Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties: comparison of low molecular weight heparin and placebo. *Acta Orthop Scand* 62: 33-8.
- Lassen MR, Borris L (1995) Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) after elective total hip arthroplasty: a placebo-controlled study. *Thromb Haemost* 73: 1104.
- Lebret T, Bohin D, Richard F et al. (1998) Renal tumor with thrombus involving all of the lumen of the inferior vena cava: surgical indication, technique and results. *Progres en Urologie* 8: 352-7.
- Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L et al. (1992) Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery-a randomized double blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (Enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost* 67: 417-23.
- Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L et al. (1996) Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized double blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 124: 619-26.

- Leclerc JR, Gent M, Hirsh J et al. (1998) The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin. *Arch Intern Med* 158: 873-8.
- Legnani C, Pancani C, Palareti G et al. (1997) Comparison of new rapid methods for d-dimer measurement to exclude deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrinol* 8: 296-302.
- Legnani C, Pancani C, Palareti G et al. (1999a) Contribution of a new, rapid, quantitative and automated method for D-Dimer measurement to exclude deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrinol* 10: 69-74.
- Legnani C, Pancani C, Palareti G et al. (1999b) Performance of a new, fast D-Dimer test (IL Test™ D-Dimer) for the management of outpatients with suspected deep vein thrombosis in emergency situations. *Fibrinolysis & Proteolysis* 13: 139-41.
- Leizorovicz A, Naugh MC, Chapuis FR et al. (1992) Low molecular weight heparins in the prevention of perioperative thrombosis. *Br Med J* 305: 913-20.
- Leizorovicz A, Simmoneau G, Decousus H et al. (1994) Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *Br Med J* 309: 299-304.
- Lennox AF & Al Combination of a clinical risk assessment score and rapid whole blood D-dimer testing in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients *J Vasc Surg* 1999; 30:794-804
- Lensing AWA, Buller HR, Prandoni P (1992) Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis. Improvement in observer agreement. *Thromb Hemost* 67: 8-12.
- Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL et al. (1995) Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 155: 601-7.
- Lensing AW, Doris CI, McGrath FP et al. (1997) A comparison of compression ultrasound with color Doppler ultrasound for the diagnosis of symptomless postoperative deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 157: 765-8.
- Levine MN, Gent M, Hirsh J et al. (1988) The thrombogenic effect of anti cancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 318: 404-7.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. (1991) Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: a randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 114: 545-51.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M (1994b) Double blind randomized trial of very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 343: 886-9.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. (1994a) A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 154: 49-56.
- Levine M, Hirsh J, Gent M et al. (1995) Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 74: 606-11.
- Levine M, Gent M, Hirsh J et al. (1996a) A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 334: 677-81
- Levine MN, Gent M, Hirsh J et al. (1996b) Ardeparin (low-molecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism: A randomized trial in patients undergoing knee surgery. *Arch Intern Med* 156: 851-6.
- Levine MN, Raskob GE, Landefeld S et al. (1998) Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 114: 511-23.
- Lewis BE, Rangel Y, Fareed J (1998) The first report of successful carotid stent implant using argatroban anticoagulation in a patient with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: a case report. *Angiology* 49: 61-7.
- Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F (1983) Adjusted versus fixed dose subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 309: 954-8.
- Leyvraz P et al. (1992) Thromboembolic prophylaxis in total hip replacement: a comparison between the low molecular weight heparinoid Lomoparan and heparin-dihydroergotamine. *Br J Surg* 79: 911-4.
- Lindaghen J, Haglund M, Haglund U et al. (1978) Iliofemoral venous thrombectomy. *J Cardiovasc Surg* 19: 319-27.
- Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D (1991) Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Br Med J* 302: 709-11.

- Lindmarker P, Holmstrom M. Use of low molecular weight heparin (dalteparin), once daily, for the treatment of deep vein thrombosis. A feasibility and health economic study in an outpatient setting. Swedish Venous Thrombosis Dalteparin Trial Group. *J Intern Med* 1996 Dec; 240(6): 395-401
- Loeliger EA (1985) ICSH/ICTH recommendations for reporting prthrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 53: 155-6.
- Lofgren EP, Lofgren KA (1981) The surgical treatment of superficial thrombophlebitis. *Surgery* 90: 49-54.
- Lohr JM, McDevitt DT, Lutter KS et al. (1992) Operative management of greater saphenous thrombophlebitis involving the saphenofemoral junction. *Am J Surg* 164: 269-75.
- Lokich JJ, Becker B (1983) Subclavian vein thrombosis in patients treated with infusion chemotherapy for advanced malignancy. *Cancer* 52: 1586-9.
- Lopaciuk S, Meissner AJ, Ciesielski L et al. (1989) Subcutaneous sodium heparin versus intravenous sodium heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Proceedings of the 6th International Meeting of the Danubian League against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders. Vienna, Austria, May 31 to June 3: 389-93.
- Lors RS, Chen FC, Devine TJ et al. (1990) Surgical treatment of acute deep venous thrombosis. *World J Surg*, 14: 694-702.
- Lucas LM, Colley CA, Gordon GH (1992) Case Report: Multisystem Failure Following Intravenous Iopamidol. *Clinical Radiology* 45: 276-7.
- Lusiani L, Visonà A, Bonanome A et al. (1996) The characteristic of the thrombi of the lower limbs, as detected by ultrasonic scanning, do not predict pulmonary embolism. *Chest* 110: 996-1000.
- MacNally MA, Molland RAB (1993) Total hip replacement, lower limb blood flow and thrombogenesis. *J Bone Joint Surg (B)* 75: 640-4.
- Magnusson M, Eriksson BI, Kalebo P et al. (1996) Is colour Doppler Ultrasound a sensitive screening method in diagnosing deep vein thrombosis after hip surgery? *Thromb Haemost* 75: 242-5.
- Mant MJ, O'Brien BD, Thong KL (1977) Haemorrhagic complications of heparin therapy. *Lancet* i: 1133-5.
- Marbet GA (1980) Full dose heparinization rather by continuous or discontinuous heparin infusion or by subcutaneous administration. *Scand J Haematol* 25: 112-25.
- Marder VJ, Brenner B, Totterman S et al. (1992) Comparison of dosage schedules of rt-PA in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 119: 485-95.
- Marie I, Levesque H, Cailleux N et al. (1998) Upper-extremity deep venous thrombosis. A report of 49 cases. *Rev Med Int* 19: 399-408.
- Markel A, Manzo A, Strandness E (1992) The potential role of thrombolytic therapy in venous thrombosis. *Arch Intern Med* 152: 1265-7.
- Martignani A, Aloisi D, Catena G et al. (1993) Trombosi cavo atriale neoplastica. *Min Angiologica* 18: 116.
- Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D et al. (1997): Risk factors for deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 126: 707-11.
- Martinez-Ibanez V, Sanchez de Toledo J, De Diego M et al. (1996) Wilms' tumours with intracaval involvement. *Medical & Pediatric Oncology* 26: 268-71.
- Masuda EM, Kessler DM, Kistner RL et al. (1998) The natural history of calf vein thrombosis: lysis of thrombi and development of reflux. *J Vasc Surg* 28: 67-74.
- Matsuo T, Koide M, Kario K (1997) Application of argatroban, direct thrombin inhibitor, in heparin-intolerant patients requiring extracorporeal circulation. *Artif Organs* 21: 1035-8.
- Mattos MA, Londrey GL, Leutz DW et al. (1992) Color-flow duplex scanning for the surveillance and diagnosis of acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 15: 366-75.
- Mc Kenna R, Galante J, Bachmann F et al. (1980) Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression. *Br Med J* 280: 514-7.
- Mc Kenna R, Cole ER, Vasan U (1983) Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 103: 325-7.
- Mc Lachlan MSF, Thomson JG, Taylor DW et al. (1979) Observer variation in the interpretation of lower limb venograms. *Am J Roentgenol* 132: 227-9.

- McCull MD, Ramsay JE., Tait RC et al. (1997) Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 78: 1183-8.
- Medical Research Council (1969) Assessment of short-term anticoagulant administration after cardiac infarction. *Br Med J* i: 335-42.
- Meier GH, Pollak JS, Rosenblatt M et al. (1996) Initial experience with venous stents in exertional axillary-subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 24: 974-81.
- Melissari E, Parker JP, Wilson NV et al. (1992) Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 68: 652-6.
- Merli GJ, Crabbe S, Doyle L et al. (1992) Mechanical plus pharmacological prophylaxis for deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Paraplegia* 30: 558-62.
- Mertens R, Valdes F, Kramer A et al. (1998) Inferior vena cava filters. Indications and results in 111 patients. *Rev Med Chil* 126: 655-60.
- Michiels JJ, Freyburger G, van der Graaf F, Janssen M, Oortwijn W, van Beek EJ. Strategies for the safe and effective exclusion and diagnosis of deep vein thrombosis by the sequential use of clinical score, D-dimer testing, and compression ultrasonography. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(6): 657-67.
- Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H. Clinical assessment of suspected deep vein thrombosis: comparison between a score and empirical assessment. *J Intern Med* 2000 Feb; 247(2): 249-54.
- Mismetti P (1998) Evaluation of the risk of venous thromboembolism in the medical patients. *Therapie* 53: 565-70.
- Mitchell MC, Boitnott JK, Kaufman S et al. (1982) Budd-Chiari syndrome: etiology diagnosis and management. *Medicine* 61: 199-218.
- Modig G, Hjelmsstedt A, Sahlstedt B et al. (1981) Comparative influence of epidural and general anaesthesia on deep venous thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *Acta Chir Scand* 147: 125-30.
- Monreal M, Lafoz E, Navarro A et al. (1989) A prospective double blind trial of low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *J Trauma* 29: 873-5.
- Monreal M, Lafoz E, Casals A et al. (1991) Occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a systematic approach. *Cancer* 67: 541-5.
- Monreal M, Ruiz J, Olazabal A et al. (1992) Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. *Chest* 102: 677-81.
- Monreal M, Lafoz E, Olive A et al. (1994) Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 71: 7-11.
- Monreal M, Alastrue A, Rull M et al. (1996) Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access device. Prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 75: 251-3.
- Moody AR, Pollock JG, O'Connor AR et al. (1998) Lower-limb deep venous thrombosis: direct MR imaging of the thrombus. *Radiology* 209: 349-55.
- Moser G, Krakenbuehl B, Barroussel R et al. (1981) Mechanical versus pharmacologic prevention of deep vein thrombosis. *Surg Gynecol Obstet* 152: 448-50.
- Moser KM, LeMoine JR (1981) Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 94: 439-44.
- Mozley PD (1981) Malignant hyperthermia following iodinate contrast agent. *Diagn Gynecol Obstet* 3: 8181-6.
- Muhe E (1984) Intermittent sequential high-pressure compression of the leg: a new method of preventing deep vein thrombosis. *Am J Surg* 147: 781-5.
- Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM* 2000 Jun; 93(6): 359-64.
- Naidich JB, Feinbergh A.W., Karp-Harman H (1988) Contrast venography: reassessment of its role. *Radiology* 168: 97-100.
- Neglen P, Nazzal MM, al-Hassan HK et al. (1992) Surgical removal of an inferior vena cava thrombus. *Eur J Vasc Surg* 6: 78-82.
- Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A (1991) Leg ulcer etiology-A cross sectional population study. *J Vasc Surg* 14:

557-64.

Nemcek A Jr (1996) Contrast material reactions. *J Vasc Interv Radiol* 7: 541.

Neuhaus A, Bentz RR, Weg JG (1978) Pulmonary embolism in respiratory failure. *Chest* 73: 460-5.

Nicolaides AN et al. (1983) Intermittent sequential pneumatic compression of the leg and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 94: 21-5.

Nissen P (1997) The so called "economy class" syndrome or travel thrombosis. *Vasa* 26: 239-46

Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D et al. (1992) A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 232: 155-60.

Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR (1992) Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 340: 152-6.

Nurmohamed MT et al. (1995) A comparative trial of enoxaparin vs standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg* 169: 567-71.

Nurmohamed MT, Van Riel NM, Henkens CMA et al. (1996) Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 75: 233-8.

O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R (1994) Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Can Med Assoc J* 150: 1083-90.

O'Meara JJ III, McNutt RA, Evans AT et al. (1994) A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 330: 1864-9.

O'Shaughnessy AM, Fitzgerald DE. The value of computer analysis in predicting the long-term outcome of deep vein thrombosis. *Int Angiol* 2000 Dec; 19(4): 308-13.

O'Sullivan DA, Torres VE, Heit JA et al. (1998), Compression of the inferior vena cava by right renal cysts: an unusual cause of IVC and/or iliofemoral thrombosis with pulmonary embolism in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 49: 332-4.

Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M et al. (1977) May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J* 1: 1564-5.

Ouriel K. (1998) Noninvasive diagnosis of upper extremity vascular disease. *Semin Vasc Surg* 11: 54-9.

Pabinger I, Schneider B and the GTH Study Group on Natural Inhibitors (1994) Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C and protein S-deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost* 71: 548-52.

Paiement GD, Bell D, Wessinger SJ et al. (1987) New advances in the prevention, diagnosis and cost effectiveness of venous thromboembolic disease in total hip replacement. In Brand RE ed. *The hip*. St Louis: Mosby, 94-119.

Palareti G, Legnani C, Coccheri S (1996a) Hyperhomocysteinemia and Vascular Disease. In: *Hypercoagulable States. Fundamental Aspects, Acquired Disorders, and Congenital Thrombophilia*. Seghatchian M.J., Samama M.M., Hecker S.P. Editors. CRC Press, Inc. Boca Raton. Pag. 395-407.

Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. on behalf of the ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy) Study Group (1996b) Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective, collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 348: 423-8.

Palareti G, Borghi B, Coccheri S et al. (1996c) Postoperative versus preoperative initiation of deep-vein thrombosis prophylaxis with a low-molecular-weight heparin (nadroparin) in elective hip replacement. *J Clin Appl Thromb Hemost* 2: 18-24.

Palmer AJ, Schramm W, Kirchhof B et al. (1997) Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thrombo-embolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 27: 65-74.

Palombo D, Porta C, Brustia P et al. (1993) La thrombolyse loco-régionale dans la thrombose veineuse profonde. *Phlebologie* 46: 293-302.

Partsh H, Kechavarz B, Köhn H et al. (1997) The effect of mobilisation of patients during treatment of thromboembolic disorders with low-molecular-weight heparin. *Int Angiol* 16: 189-92.

Patel MI, Hardman DT, Nicholls D et al. (1996) The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 164: 652-4.

Pegis JD, Papon X, Pasco A et al. (1997) Thrombolyse in situ dans le traitement des thromboses veineuses d'effort du membre supérieur. *J Mal Vasc* 22: 187-92.

- Pellegrini VD Jr, Clement D, Lush-Ehmann C et al. (1996) The John Charnley Award. Natural history of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 333: 27-40.
- Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al. (1999) Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 353: 190-5.
- Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini P et al. (1989) Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular weight heparin CY 216: A multicentre double-blind randomized clinical trial versus placebo (STEP). *Intern Surg* 74: 205-10.
- Piercy-Nelson C, Letsky EA, de Swiet M (1997) Low-molecular-weight for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 176: 1062-8.
- Pini M, Spadini E, Carluccio L et al. (1985) Dextran/aspirin versus heparin/dihydro-ergotamine in preventing thrombosis after hip fractures. *J Bone Joint Surg (B)* 67: 305-9.
- Pini M, Pattacini C, Quintavalla R et al. (1990) Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis. A randomized clinical trial. *Thromb Haemost* 64: 222-6.
- Pini M, Aiello S, Manotti C et al. (1994) Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 72: 191-7.
- Planes A, Vochelle N, Mazas F et al. (1988) Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 60: 407-10.
- Planes A. (1993) Comparison of antithrombotic efficacy and haemorrhagic side-effects of Clivarin versus enoxaparin in patients undergoing total hip replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinol* 4 (Suppl 1): S33.
- Planes A, Vochelle N, Darmon JY et al. (1996) Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 348: 224-8.
- Plate G, Eklof B, Jensen R et al. (1985) Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and acute surgery in thrombophlebitis of the long saphenous vein. *Acta Chir Scand* 151: 241-4.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH et al. (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88: 3698-703.
- Porter JM, Seaman AJ, Common HH et al. (1975) Comparison of streptokinase and heparin in the treatment of venous thrombosis. *Am Surg* 41: 511-9.
- Porter JM, Rutheford RB, Clagett GP et al. (1988) Reporting standards in venous disease. Prepared by the Subcommittee on Reporting Standards in Venous Disease Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular surgery/North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 8: 172-81.
- Poullin P, Pietri PA, Lefevre P (1998) Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: successful treatment with plasma exchange. *Br J Haematol* 102: 630-1.
- Prandoni P, Lensing AWA, Vigo M et al (1988) Inaffidabilità della diagnosi clinica di trombosi venosa profonda degli arti inferiori. Studio prospettico. *Ann Ital Med Int* 3: 93-102.
- Prandoni P, Lensing AW, Carta M et al. (1991) Elastic compression stockings and the post-phlebitis syndrome: an interim analysis of a prospective cohort study in patients with proximal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 65: 1579.
- Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR et al. (1992a) Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 339: 441-5.
- Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR et al. (1992b) Deep venous thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 327: 1128-33.
- Prandoni P, Cogo A, Bernardi E et al. (1993) A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 88: 1730-5.
- Prandoni P, Villalta S, Bagatella P et al. (1997a) The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 82: 423-8.
- Prandoni P, Polistena P, Bernardi E et al. (1997b) Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis and complications. *Arch Intern Med* 157: 57-62.
- Prandoni P, Bagatella P, Bernardi E et al. (1998) Use of an algorithm for administering subcutaneous heparin in the

- treatment of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 129: 299-302.
- Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000 Apr 15; 355 (9212): 1295-302.
- Prins MH, Hirsh J (1990) A comparison of general anesthesia and regional anesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. *Thromb Haemost* 64: 497-500.
- Prins MH, Hirsh J (1991) A critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolytic activity and venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 151: 1721-31.
- Prins MH, Hutten BA, Koopman MMW et al. (1999) Long-Term Treatment of Venous Thromboembolic Disease. *Thromb Haemost* 82: 892-8.
- Pugliese D, Nicoletti G, Andreula C et al. (1998) Combined protein C deficiency and protein C activated resistance as a cause of caval, peripheral, and cerebral venous thrombosis-a case report. *Angiology* 49: 339-401.
- Quintavalla R, Larini P, Miselli A et al. (1992) Duplex ultrasound diagnosis of symptomatic proximal deep vein thrombosis of lower limbs. *Eur J Radiol* 15: 32-6.
- Rabinov K, Paulin S (1972) Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch. Surg* 104: 134-44.
- Rabinov K, Paulin S (1983) Venography of the lower extremities. In: Abrams' *Angiography. "Vascular and Interventional Radiology"* 3rd Edition Vol 3 Pagg. 1877-921. Little and Brown & Co, Boston.
- Rai R., Cohen H, Dave M et al. (1997) Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J* 314: 253-7.
- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR et al. (1993) The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 119: 874-81.
- Rhodes GR, Dixon RH, Silver D (1973) Heparin induced thrombocytopenia with thrombosis and hemorrhagic manifestations. *Surg Gynecol Obstet* 136: 409-16.
- Robertson BR, Nilsson IM, Nylander GM (1968) Value of streptokinase and heparin in treatment of acute deep venous thrombosis. A coded investigation. *Acta Chir Scand* 134: 203-8.
- Robertson BR, Nilsson IM, Nylander GM (1970) Thrombolytic effect of streptokinase as evaluated by phlebography of deep venous thrombi of the leg. *Acta Chir Scand* 136: 173-80.
- Robinson AM, McLean KA, Greaves M et al. (1993) Subcutaneous versus intravenous administration of heparin in the treatment of deep vein thrombosis; which do patients prefer? A randomized cross-over study. *Postgrad Med* 69: 115-6.
- Robinson KS, Anderson DR, Gross M et al. (1997) Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 127: 439-45.
- Rogers FB, Shackford SR, Ricci MA et al. (1995) Routine prophylactic vena cava filter insertion in severely injured patients decreases the incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg* 180: 641-7.
- Rutherford RB (1998) Primary subclavian-axillary vein thrombosis: the relative roles of thrombolysis, percutaneous angioplasty, stents, and surgery. *Semin Vasc Surg* 11: 91-5.
- Sagar S, Stamatakis JD, Thomas DP et al. (1976) Oral contraceptives, antithrombin-III activity, and postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* i: 509-11.
- Salcuni M, Fiorentino P, Pedicelli A et al. (1996) Diagnostic imaging in deep vein thrombosis of the limbs. *Rays* 21: 328-39.
- Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM et al. (1975) Management of heparin therapy. Controlled prospective trial. *N Engl J Med* 292: 1046-50.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. (1999) A comparison of Enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 341: 793-800.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000 Dec 11-25; 160 (22): 3415.
- Sandercock PAG, Lindley R, Wardlaw J (1992) Antiplatelet, anticoagulant and fibrinolytic agents in acute ischaemic stroke and TIA. *Br J Hosp Med* 47: 731-7.
- Sandercock PAG, van den Belt AGM, Lindley RI et al. (1993) Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke: an overview of the completed randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 56: 17-25.

- Sandercock P, Collins R, Counsell C et al. (1997) The international stroke trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1569-81.
- Sandler DA, Martin JF (1989) Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: Are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 82: 203-5.
- Sanson BJ, Lensing A W, Prins MH et al. (1999) Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 81: 668-72.
- Saphner T, Torney DC, Gray R (1991) Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 9: 286-94.
- Satiani B, Falcone R, Shook L et al. (1997) Screening for major deep vein thrombosis in seriously injured patients: a prospective study. *Ann Vasc Surg* 11: 626-9.
- Scarano L, Bernardi E, Prandoni P et al. (1997) Accuracy of two newly described D-dimer tests in patients with suspected deep venous thrombosis. *Thromb Res* 86: 93-9.
- SCATI Group (1989) Randomised controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction. *Lancet* ii: 182-6.
- Schmidt OH, Lang W (1997) Heparin induced thrombocytopenia with thromboembolic arterial occlusion treated with recombinant hirudin. *N Engl J Med* 337: 1389.
- Schneider DM, von Tempelhoff GF, Hailmann L (1996) Retrospective evaluation of safety and efficacy of low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 177: 1567-8.
- Schraibman IG & Al The Cochrane Library (revisione del 6 febbraio 2001) Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis (Cochrane Review)
- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. (1995) A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 332: 1661-5.
- Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M et al. (1997) The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 336: 393-8.
- Schwarz T, Schmidt B, Hohlein U; Schroder Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis:prospective study. *BMJ* vol 322 2001: 1212-1213
- Schwieder G, Grimm W, Siemens J et al. (1995) Intermittent regional therapy with rt-PA is not superior to systemic thrombolysis in deep vein thrombosis (DVT) – a German multicenter trial. *Thromb Haemost* 74: 1240-3.
- Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. (1988) Deep venous thrombosis: a continuing problem. *BMJ* 297: 28.
- Seligsohn U, Lubetsky A Medical progress: genetic susceptibility to venous thrombosis. *NEJM* 2001; 344: 1222 - 31.
- Semba CP, Dake MD (1994) Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology* 191: 487-94.
- Semba CP, Dake MD (1996) Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral thrombosis. *Semin Vasc Surg* 9: 26-33.
- Semba CP, Dake MD (1998) Thrombolysis in venous and pulmonary occlusive disease. *RSNA Categorical Course in vascular Imaging*; pp 177-82.
- Siragusa S, Cosmi B, Piovella F et al. (1996) Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 100: 269-77.
- Siragusa S, Beltramelli C, Barone M et al. (1997) Decorso clinico e incidenza della sindrome post-tromboflebitica dopo trombosi venosa profonda asintomatica. Risultati di uno studio epidemiologico trasversale. *Min Cardioangiol* 45: 57-66.
- Sikorski JM, Hampson WG, Staddon GE. (1981) The natural history and aetiology of deep vein thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 63B: 171.
- Skillman JJ, Collins REC, Coe NP et al. (1978) Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery* 83: 354-8.
- Sorensen JV, Lassen MR, Borris LC (1990) Postoperative deep vein thrombosis and plasma levels of tissue plasminogen activator inhibitor. *Thromb Res* 60: 247-51.
- Spain DA, Richardson JD, Polk HC Jr et al. (1997) Venous thromboembolism in the high-risk trauma patient: do risks justify aggressive screening and prophylaxis? *J Trauma* 42: 463-7.
- Spitzer WO, Lewis MA et al. (1996) Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic

- disorders: an international case-control study. *Br Med J* 312: 83-8.
- Steed DL, Teodori MF, Peitzman AB et al. (1986) Streptokinase in the treatment of subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 4: 28-32
- Stranks GJ, Mckenzie MA, Grover ML et al. (1992) The A-V impulse system reduces deep-vein thrombosis and swelling after hemiarthroplasty for hip fracture. *J Bone Joint Surg (B)* 74: 775-8.
- Stratton JR, Chandler WL et al. (1991) Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 83: 1692-7.
- Swierstra BA, Stibbe J, Schouten HJA. (1988) Prevention of thrombosis after hip arthroplasty: a prospective study of preoperative oral anticoagulants. *Acta Orthop Scand* 59: 139.
- Tajima T, Yoshimitsu K, Honda H et al. (1997) Hypervascular renal transitional cell carcinoma with extension into the renal vein and inferior vena cava. *Computerized Medical Imaging & Graphics* 21: 365-8.
- Tardy B, Mismetti P, Page Y et al. (1996), Symptomatic inferior vena cava filter thrombosis: clinical study of 30 consecutive cases. *Eur Resp J* 9: 2012-6.
- Tengborg L, Bergqvist D, Matzsch T et al. (1989) Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 160: 90-4.
- Teofili L, De Stefano V, Leone G et al. (1992) Hematological causes of venous thrombosis in young people-high incidence of myeloproliferative disorder as underlying disease in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb Haemost* 67: 297-301.
- The British Committee for Standards in Haematology (1990) Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol* 43: 703-9.
- The Columbus Investigators (1997) Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 337: 657-63.
- The Danish Enoxaparin Study Group (1991) Low Molecular Weight Heparin (Enoxaparin) vs Dextran 70: the prevention of postoperative deep vein thrombosis after total hip replacement. *Arch Intern Med* 151: 1621-4.
- The European Fraxiparine Study (EFS) Group (1988) Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 75: 1058-63.
- The German Hip Arthroplasty Trial (GHAT) Group (1992) Prevention of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement: a randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 111: 110-20.
- The publication Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. (1998) Low molecular weight heparinoid ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 279: 1265-72.
- The Research Committee of the British Thoracic Society (1992) Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 340: 873-6.
- Thomas ML (1972) Techniques of phlebography. A review. *Eur J Radiol* 11: 125-30.
- Tillman DJ & Al Effectiveness and economic impact Associated with a program for outpatient management of acute deep vein thrombosis in a group model health maintenance organization *Arch Intern Med* 2000; 160: 2926-32
- Ting SB, Ziegenbein RW, Gan TE et al. (1998) Dalteparin for deep venous thrombosis: a hospital-in-the-home program. *Med J Aust* 168: 272-6.
- Tirone P, Boldrini E (1981) Cardiovascular and hemodynamic effects of lopamidol. An experimental study. *Rays* 6 (Suppl. 3): 1932-6.
- Tirone P, Boldrini E (1981) Systemic and local tolerability of lopamidol, an experimental study. *Rays* 6: 11-7.
- Tirone P, Boldrini E (1982) Effects of lopamidol on nervous system. An experimental study. *Rays* 7 (Suppl. 3): 6167-71.
- Toglia MR Weg J (1996) Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 335: 108-14.
- Torholm C et al. (1989) Thromboprophylactic effect of a low molecular weight heparin (Fragmin) in elective hip surgery. A placebo-controlled study. *Thromb Haemost* 62 (Suppl): 488.
- Torngren S (1980) Low dose heparin and compression stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg* 67: 482-4.
- Torngren S, Swedenborg J (1988) Thrombectomy and temporary arterio-venous fistula for ilio-femoral venous thrombosis. *Int Angiol* 7: 14-8.

- Tsapogas MJ, Peabody MA, Wu KT et al. (1973) Controlled study of thrombolytic therapy in deep vein thrombosis. *Surgery* 74: 973-84.
- Turner GM, Cole SE, Brooks JH (1984) The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis after major gynaecological surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 91: 588-91.
- Turpie AGG, Gallus AS, Beattie WS et al. (1977) Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 27: 435-8.
- Turpie AGG, Delmore T, Hirsh J et al. (1979) Prevention of deep vein thrombosis by intermittent-sequential calf compression in patients with intracranial disease. *Thromb Res* 15: 611-5.
- Turpie AGG, Levine MN, Hirsh J et al. (1986) A randomized controlled trial of a low molecular weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 315: 925-9.
- Turpie AGG, Hirsh J, Gent M et al. (1989) Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients: a randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 149: 679-81.
- Upchurch GR Jr, Demling RH, Davies J et al. (1995) Efficacy of subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolic events in trauma patients. *Am Surg* 61: 749-55.
- Van der Belt AG, Bossuyt PM, Prins MH et al. (1998) Replacing inpatient care by outpatient care in the treatment of deep venous thrombosis-an economic evaluation. *TASMAN Study Group. Thromb Haemost* 79: 250-63.
- Van der Heijden. For the initial treatment of venous thromboembolism: are all low molecular weight heparin compounds the same? *Thrombosis Research* 100 (2000) V: 121-131
- Van Ryn-McKenna J, Cai L, Ofori FA et al. (1990) Neutralization of enoxaparin-induced bleeding by pro-tamine sulfate. *Thromb Haemost* 63: 271-4.
- Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E et al. (1994) Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 344: 1453-7.
- Venarucci V, Venarucci D, Pagliacci M et al. (1991) La patologia venosa ostruttiva neoplastica studiata con eco-Doppler. *Minerva Angiol* 16: 249-50.
- Verheaghe R, Stocjx L, Lacroix H et al. (1997) Catheter-directed lysis of iliofemoral vein thrombosis with use of rt-PA. *Eur Radiol* 7: 996-1001.
- Verlato F, Zucchetto P, Prandoni P et al. (1999) An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 30: 1113-5.
- Verstraete M (1990) Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. *Drugs* 40: 498-530.
- Vessey MP (1973) The epidemiology of venous thromboembolism. In: Poller L, Editor. *Recent advances in thrombosis*. London: Churchill Livingstone, 39.
- Vessey MP, Mant D, Smith A et al. (1986) Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Br Med J* 292: 526.
- Veterans Administration Hospital Investigators (1973) Anticoagulants in acute myocardial infarction: Results of a cooperative clinical study. *JAMA* 225: 724-9.
- Villalta S, Bagatella P, Piccioli A et al. (1994) Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for post-thrombotic syndrome. *Haemostasis* 24: 158a.
- Visentin GP, Ford SE, Scott JP et al. (1994) Antibodies from plasma of patients with heparin induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexes with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 93: 81-8.
- Vitoux JF, Mathieu JF, Roncato M et al. (1986) Heparin-associated thrombocytopenia treatment with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 55: 37-9.
- Walker MG, Shaw JW, Thomson GJL et al. (1987) Subcutaneous calcium heparin versus intravenous sodium heparin in treatment of established acute deep vein thrombosis of the legs: a multicentre prospective randomised trial. *Br Med J* 294: 1189-92.
- Waring WP, Karunas RS (1991) Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. *Paraplegia* 29: 8-16.
- Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK et al. (1994) Sera from patients with heparin induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications

- of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 84: 3691-9.
- Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. (1995) Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332: 1330-5.
- Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP et al. (1997) The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 127: 804-12.
- Warkentin TE (1998a) Heparin-induced thrombocytopenia. In: Ginsberg J, Kearon C, Hirsh J eds. *Critical Decisions in Thrombosis and Haemostasis*. B.C. Decker Inc. Hamilton,., Pagg 100-8.
- Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A (1998) Heparin-induced Thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 79: 1-7.
- Wells PS, Lensing AWA, Hirsh J (1994) Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 154: 67-72.
- Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P et al. (1995) A novel and rapid whole-blood assay for D-Dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 91: 2184-7.
- Wells PS, Hirsh J, Anderson DR et al. (1995) Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 345: 1326-30.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. (1997) Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 350: 1795-8.
- Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J et al. (1998) Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. *Arch Intern Med* 158: 1809-12.
- Wells PS, Anderson DR, Ginsberg J. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic tests. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(6): 643-56.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer *Ann Intern Med* 2001,135(2): 98-107
- White RH, Daschbach MM, McGahan JP et al. (1993) Treatment of proximal deep-vein thrombosis using subcutaneously calcium heparin: comparison with intravenous sodium heparin. *Haemostasis* 23: 129-37.
- WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. (1995) Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 346: 1582-88.
- Wilcox CM, Truss CD (1988) Gastrointestinal bleeding in patients receiving long-term anticoagulant therapy. *Am J Med* 84: 683-90.
- Wille-Jorgensen P, Thorup J, Fischer A et al. (1985) Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial. *Br J Surg* 72: 579-81.
- Wilde MI, Markham A (1997) Danaparoid. A review of its pharmacology and clinical use in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Drugs* 54: 903-24.
- William-Russo P, Sharrock NE, Haas SB et al. (1996) Randomized trial of epidural versus general anesthesia: outcomes after primary total hip replacement. *Clin Orthop* 331: 199-208.
- Wilson JE III, Bynum LJ, Parkey RW (1981) Heparin therapy in venous thromboembolism. *Am J Med* 70: 808-16.
- Wilson JR, Lampman J (1979) Heparin therapy: a randomized prospective study. *Am Heart J* 97: 155-8.
- Wong V, Cheng CH, Chan KC (1993) Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet* 45: 17-21.
- Wood KB, Kos PB, Abnet JK et al. (1997) Prevention of deep-vein thrombosis after major spinal surgery: a comparison study of external devices. *J Spinal Disord* 10: 209-14.
- Wysowsky DK, Talarico L, Bacsanyi J et al. (1998) Spinal and epidural haematoma and low molecular weight heparin. *N Engl J Med* 338: 1774.
- Yoo WH, Moon JS, Kim WU et al. (1998) A case of Behcet's disease with superior and inferior vena caval occlusion. *Korean J Intern Med* 13: 136-9.
- Zambon G, Donada C, Zeni G et al. (1987) Inaffidabilità della diagnosi clinica di trombosi venosa profonda degli arti inferiori. *Min Cardioangiol* 35: 133-7.

Zelikovski A, Zucker G, Eliashiv A et al. (1981) A new sequential pneumatic device for the prevention of deep vein thrombosis. *J Neurosurg* 54: 652-4.

Zeni PT Jr, Roberts Ja, Price M et al. (1997) Titanium Greenfield filter placement: a retrospective analysis of filter tilting comparing access by right internal jugular vein with right femoral vein. *Am J Roentgenol* 169: 739-41.

Zimmerman R, Gürsoy A, Horn A et al. (1991) Fibrinolytic therapy of deep vein thrombosis with continuous intravenous infusion of a recombinant tissue plasminogen activator. *Semin Thromb Haemost* 17: 48-54.

Zoller B, Hillarp A, Berntorp E et al. (1997) Activated protein C resistance due to a common factor v gene mutation is a major risk factor for venous thrombosis. *Annu Rev Med* 48: 45-58.

Zontsich T, Turetschek K, Baldt M (1998) CT Phlebography. A new method for diagnosis of venous thrombosis of the upper and lower extremities. *Radiologe* 38, 7: 586-90.

---

| n o t e |

---

