

Corso triennale di formazione specifica
in Medicina generale

L'ecografia in medicina generale: il caso della TVP

Francesco Cantamessa

Triennio 2014-2017

Polo didattico ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Tesi

Pubblicazione non in vendita. Nessuna riproduzione, traduzione o adattamento può essere pubblicata senza citarne la fonte.

Éupolis Lombardia

Istituto superiore per la ricerca, la statistica e la formazione
via Taramelli 12/F - Milano

www.eupolislombardia.it

Contatti: training-mmg@eupolislombardia

Corso triennale di formazione specifica in Medicina
generale

L'ecografia in medicina generale: il caso della TVP

Francesco Cantamessa

Polo didattico: ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo

Triennio 2014-2017, anno III.

Relatore: Dott.ssa Anna Carla Pozzi

Co-relatore: Dott.ssa Eugenia Belotti, medico del centro EAS
dell'ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo

Milano, dicembre 2017.

Indice

| | |
|---|-----------|
| ABSTRACT | 7 |
| INTRODUZIONE | 11 |
| 1. LA TROMBOSI VENOSA PROFONDA | 13 |
| 1.1 EPIDEMIOLOGIA | 15 |
| 1.2 ANAMNESI | 16 |
| 1.3 FATTORI DI RISCHIO | 18 |
| 1.4 ESAME OBBIETTIVO | 29 |
| 1.5 DIAGNOSI DIFFERENZIALE | 31 |
| 1.6 LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO | 32 |
| 1.7 DIAGNOSI DI TVP | 40 |
| 1.8 ESAMI DI LABORATORIO E D-DIMERO | 41 |
| 2. IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DI TVP | 45 |
| 3. TRATTAMENTO DELLA TVP | 55 |
| 4. ANALISI DEI DATI DATI PERSONALI | 65 |
| 5. DISCUSSIONE: ECOGRAFI COME NUOVO STETOSCOPIO | 72 |
| BIBLIOGRAFIA | 81 |

Abstract

La trombosi venosa profonda (TVP) è una condizione epidemiologicamente rilevante, che presenta ancora un'alta mortalità e morbilità, la cui diagnosi clinica non è possibile se non affiancata da una valutazione strumentale, in particolare ecografica. Per queste caratteristiche, la TVP può fungere da paradigma su come il medico di medicina generale possa avere un ruolo chiave nel sistema sanitario nazionale. Come può infatti la medicina generale evolversi e adattarsi a condizioni culturali e demografiche mutevoli? In questa tesi vengono analizzati i dati dei 537 pazienti del Pronto Soccorso dell'ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo per cui si è posto il sospetto clinico di TVP e che quindi hanno effettuato un esame ecografico. Di questi pazienti solo 87, ovvero 16% del totale, hanno visto confermata una TVP. Nell'analisi dei dati si procede anche a una valutazione dei fattori di rischio associati, di quali sono le diagnosi alternative e della validità dell'ecografia compressiva o CUS. Il caso della TVP viene poi discusso nel contesto di un ruolo del medico di medicina generale, la cui importanza è ribadita da diverse istituzioni (OCSE 2017, WHO, Stato e Regioni) ma che nella realtà soffre di un problema di identità anche per le peculiarità del suo status in Italia rispetto al resto del mondo. Alla luce degli ultimi sviluppi tecnologici dell'ecografia e di studi sulla sua utilità e rischi, si considera come la diffusione dell'ecografia tra i medici di medicina generale possa rappresentare un passo avanti verso una migliore sanità sia per il paziente, sia per il medico e per la sostenibilità del sistema.

Parole chiave: TVP, ecografia, medicina generale

Introduzione

La medicina generale in Italia nel 2017 sta attraversando un periodo di trasformazione la cui direzione è ancora aperta. I sistemi sanitari di tutto il mondo si trovano a far fronte a problemi di sostenibilità dati dai costi dell'innovazione tecnologica, dai cambiamenti demografici, dalle aspettative di salute sempre crescenti.

Questo scritto parte dal presupposto che il medico di medicina generale si trova in una posizione chiave per soddisfare la domanda di attenzioni sanitarie nell'epoca in cui viviamo. In questa tesi si prende come esempio una patologia epidemiologicamente rilevante come la trombosi venosa profonda (TVP), di cui si illustrano le caratteristiche e la gestione secondo la letteratura più recente soffermandosi in particolare sulla sua diagnosi ecografica. Vengono poi analizzati i dati dei pazienti del Pronto Soccorso dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo in cui si è posto sospetto clinico di questa condizione durante tutto il 2016. Alla luce di questi dati, dell'evoluzione tecnologica dell'ecografo e di riflessioni sull'identità della medicina generale anche nel contesto internazionale, si discute di come il caso della diagnosi ecografica di TVP possa essere paradigmatico di come investire finalmente nella medicina generale liberandola dal peso della burocrazia e potenziando la sua vocazione clinica, possa avere un impatto positivo sull'intero sistema sanitario nazionale.

1. La Trombosi Venosa Profonda

La trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP) sono considerate due manifestazioni dello stesso disturbo, il tromboembolismo venoso (TEV). In circa in due terzi dei pazienti la malattia si presenta come TVP, mentre in un terzo dei pazienti esordisce con EP, che è più spesso fatale, recidivante e associata a complicanze più gravi.¹ Dei pazienti che presentano TVP prossimale, fino al 40% per cento avrà anche EP, mentre circa il 70% dei pazienti con EP avrà anche TVP.² La TVP dell'arto inferiore è suddivisa in due categorie:

- Trombosi venosa distale (polpaccio), in cui i trombi rimangono confinati alle vene profonde del polpaccio. La maggior parte di queste trombosi sono localizzate a livello di una vena tibiale posteriore o peroneale, mentre la vena tibiale anteriore e vene muscolari sono meno affette.
- Trombosi venosa prossimale, nella quale la trombosi riguarda le vene poplitea, femorale, o iliaca.

La trombosi venosa prossimale è clinicamente di maggiore importanza, in quanto è più frequentemente associata allo sviluppo di embolie polmonari. Nel 1865 Rudolph Virchow descrisse la classica triade di fattori predisponenti la trombosi, e cioè la stasi venosa, il danno endoteliale e uno stato di ipercoagulabilità.

I trombi si classificano in tre tipi: quelli bianchi formati da piastrine, fibrina e pochi globuli bianchi e rossi (tipicamente arteriosi); trombi rossi o da stasi, formati da piastrine, fibrina e molti globuli rossi e globuli bianchi (tipicamente venosi); sono definiti trombi variegati quelli caratterizzati da alternanze tra zone chiare e zone rosse dovute ad un lento processo di aggregazione delle piastrine che ha intrappolato alcuni globuli rossi durante il flusso ematico rallentato.

Figura 1: Rudolph Virchow

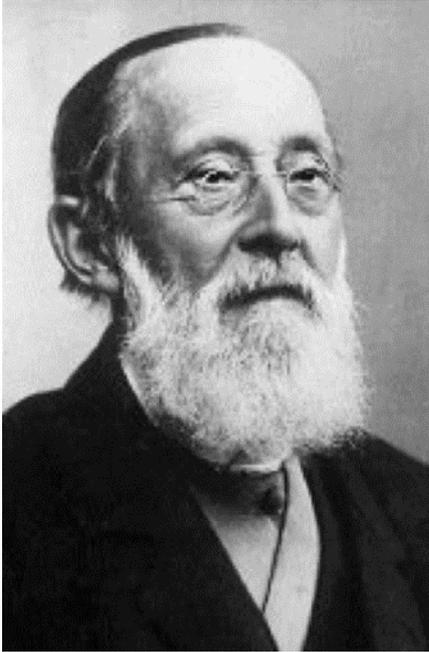
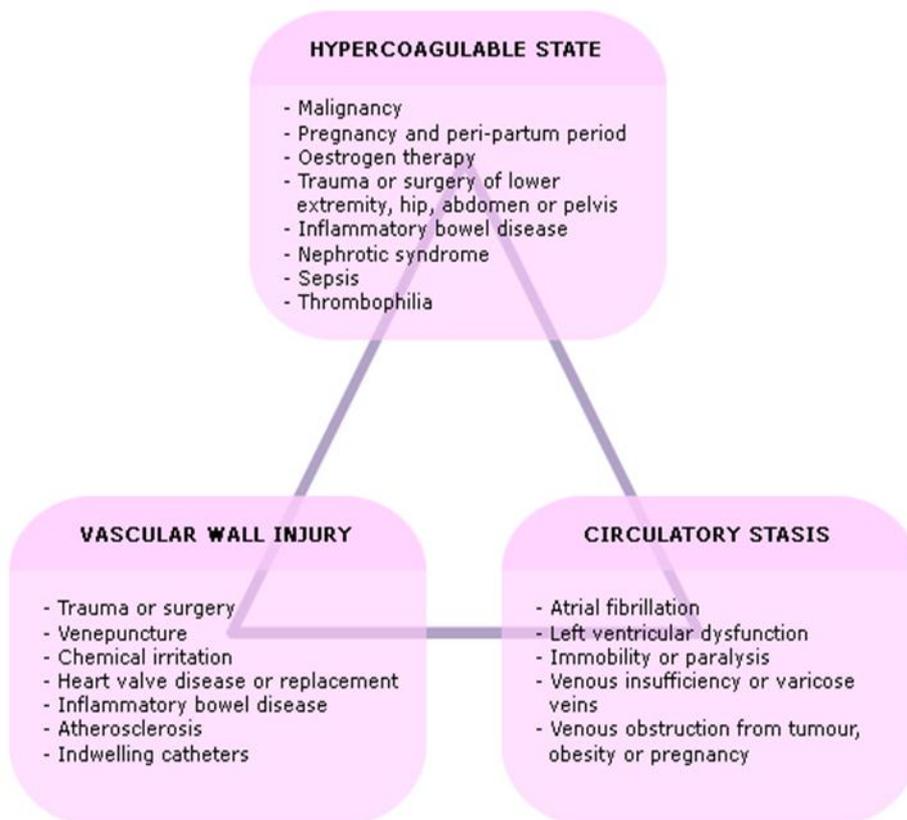


Figura 2. La triade di Virchow



Ci sono diverse questioni che insorgono quando si sospetta che un paziente abbia una TVP dell'arto inferiore:

- Qual'è la possibile diagnosi differenziale e quali sono i fattori di rischio per TVP?
- Qual'è il modo migliore per diagnosticare una TVP?
- Qual'è il modo migliore per trattare una TVP e quando si può evitare una ospedalizzazione?
- Qual'è il trattamento a lungo termine raccomandato per la TVP (farmaci, monitoraggio della terapia anticoagulante, durata del trattamento?)
- Quando bisogna ricercare la presenza di uno stato di ipercoagulabilità, non solo nel paziente, ma anche nei membri della famiglia?

1.1 Epidemiologia

L'incidenza della TVP nelle popolazioni di origine europea va da circa 143 casi a 183 casi ogni 100.000 soggetti per anno nella popolazione generale.³ Tuttavia questa condizione varia con l'età con valori minimi durante l'infanzia e adolescenza (0,005%) ed aumento esponenziale fino a un'incidenza tra l'1% e il 2% nei pazienti più anziani. Questa patologia sembra avere una maggiore incidenza nelle popolazioni di origine africana e una minore incidenza in quelle di origine asiatica e nei nativi americani. Dopo la cardiopatia ischemica e circa al pari con l'ictus cerebrale ischemico il tromboembolismo venoso è la patologia cardiovascolare più frequente e rappresenta una causa importante di mortalità e morbilità: è al terzo posto tra le cause di morte nella popolazione generale ed al primo posto nei pazienti ospedalizzati. Il tromboembolismo venoso è inoltre in costante aumento per diversi motivi, fra i quali l'allungamento della vita media, l'incremento della chirurgia geriatrica e delle patologie traumatiche. Il tromboembolismo venoso è un problema rilevante per ogni sistema sanitario, in quanto presenta alta mortalità, alta morbilità e rappresenta un grosso fattore di spesa economica.

Il TEV è responsabile di circa l'1% delle ammissioni ospedaliere negli Stati Uniti, dove si stima che un'incidenza di circa 900,000 casi EP e TVP all'anno, che portano a un numero di decessi stimato tra 60.000 e 100.000.⁴ La grande maggioranza dei decessi avviene in pazienti non trattati, nei quali la diagnosi viene posta solo post-mortem o non viene posta, e viene invece attribuita ad altra eziologia (ad es. infarto del miocardio o aritmia cardiaca). Circa due terzi dei casi di TEV sono associati a un'ospedalizzazione nei 90 giorni precedenti, il che mette in luce l'importanza di fattori di rischio come alcune patologie, interventi chirurgici e l'immobilizzazione.

Lo studio LITE (Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology), che combina dati da due studi di coorte prospettici - ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) e CHS (Cardiovascular Health Study) - ha determinato l'incidenza di un TEV sintomatico in 21.680 partecipanti di età ≥ 45 anni che sono stati seguiti per 7,6 anni.⁵ Gli autori hanno fatto le seguenti considerazioni:

- L'incidenza standardizzata per età di un primo evento di TEV è stata di 1.92 per 1000 persone l'anno, con tassi maggiori per gli uomini che per le donne e un aumento con l'età in entrambi i sessi.
- Dei 366 eventi di TEV, la maggior parte dei 191 casi TEV secondario erano associate a più di una condizione sottostante. Queste includevano una neoplasia in atto (48%), ospedalizzazione (52%), un intervento chirurgico (42%), e un grave trauma. Non vi era alcun trauma antecedente, intervento chirurgico, immobilizzazione o una neoplasia in atto nel 48% dei casi.

1.2 Anamnesi

Benchè assenti in circa la metà dei pazienti con una documentata trombosi,^{6,7} i sintomi classici di TVP includono edema (il più specifico), dolore o indolenzimento (presenti rispettivamente nel 50% e 75% dei casi, ma non specifici) ed eritema o calore dell'estremità coinvolta. Non sussiste necessariamente una correlazione tra la localizzazione dei sintomi e il sito della trombosi. Sintomi localizzati solamente al polpaccio spesso sono la manifestazione di un interessamento significativo a livello prossimale, mentre

alcuni pazienti con sintomi estesi all'intero arto inferiore possono presentare soltanto una TVP isolata in una vena del polpaccio.

Una anamnesi completa in un caso di trombosi include l'età di esordio e la localizzazione di precedenti trombosi e i referti delle indagini diagnostiche che hanno evidenziato precedenti episodi trombotici. Bisognerebbe sempre indagare con attenzione recenti condizioni potenzialmente scatenanti nel periodo precedente la trombosi, come procedure chirurgiche, ospedalizzazione, trauma, gravidanza, scompenso cardiaco e immobilizzazione. Nelle donne, dev'essere indagato l'uso di contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva, così come l'anamnesi ostetrica. Una storia di aborto ricorrente nel secondo o terzo trimestre suggerisce la possibile presenza di una trombofilia ereditaria o di sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Oltre all'anamnesi recente, si dovrebbe anche indagare l'esposizione passata, e il loro esito, a situazioni predisponenti una trombosi, come la gravidanza, un taglio cesareo, e interventi chirurgici.

La raccolta anamnestica deve includere la presenza di condizioni significative, come malattie vascolari del collagene, malattia mieloproliferativa, aterosclerosi, o una sindrome nefrotica, e l'uso di farmaci che possono indurre anticorpi antifosfolipidi come idralazina, procainamide, e fenotiazine.

Anche l'anamnesi oncologica dev'essere esaminata, compresi i risultati, se presenti, di regolari procedure di screening per neoplasia (ad es. Mammografia, colonscopia, esami della regione pelvica), dal momento che la trombosi ricorrente nonostante terapia anticoagulante orale è più frequente in pazienti con una neoplasia in atto. In questi casi, altri sintomi che possono indirizzare verso una diagnosi di neoplasia sono l'inappetenza, la perdita di peso, astenia, dolore, ematochezia, emottisi ed ematuria.

Anamnesi familiare - Un'anamnesi familiare positiva per trombosi (o embolia) è di particolare importanza, in quanto una documentata storia di TEV in uno o più parenti di primo grado sotto i 50 anni di età suggerisce la presenza di un difetto ereditario, o di una maggiore predisposizione per tromboembolia.⁸ Questo è stato dimostrato in via conclusiva da uno studio di popolazione sull'incidenza di TEV in base alla presenza o assenza di TEV in un fratello o una sorella.⁹ I tassi d'incidenza standardizzati per TEV sono risultati di 2,27, 51,9 e 53,7 per pazienti con rispettivamente uno, due, e tre o più fratelli/sorelle affetti.

Ci sono contesti clinici particolari che possono suggerire la presenza di un fattore di rischio specifico per TVP. Ad esempio, una TVP ricorrente in pazienti giovani (età <50) può essere indicativa di uno stato di ipercoagulabilità ereditaria o di un'anomalia congenita della vena cava inferiore. Una TVP ricorrente all'arto inferiore sinistro può essere suggestiva della sindrome di May-Thurner con trombosi della vena iliaca sinistra dovuta a compressione di questa vena tra la sovrastante arteria iliaca destra e la colonna vertebrale.

1.3 Fattori di rischio

Nell'approccio di un paziente con sospetta TVP degli arti inferiori, è importante considerare che solo una minoranza dei pazienti ha in effetti una TVP e quindi necessita di una terapia anticoagulante. Questo rende evidente l'importanza di utilizzare algoritmi validati per la valutazione di pazienti con sospetta TVP, insieme a test diagnostici oggettivi per stabilire una diagnosi. Dati i potenziali rischi associati a una TVP prossimale non trattata (come un'embolia polmonare) e i potenziali rischi di una terapia anticoagulante in un paziente che non ha TVP (come un'emorragia potenzialmente fatale), giungere a una diagnosi accurata è fondamentale.

Come già accennato, la patogenesi della trombosi secondo la teoria descritta da Virchow e nota come la triade che porta il suo nome, individua in tre fattori le cause della trombosi: la stasi venosa, il danno endoteliale e uno stato di ipercoagulabilità. Le condizioni che portano a questo possono essere ereditarie o acquisite.

In ogni paziente bisognerebbe indagare i fattori di rischio per TVP. Si stima che in circa l'80% dei pazienti con trombosi sussista almeno un fattore di rischio, e spesso coesistono più fattori associati. I principali sono:

- Storia di immobilizzazione o prolungato allettamento / ospedalizzazione
- Recente intervento chirurgico (in particolare chirurgia ortopedica di anca e ginocchio)
- Obesità
- Uno o più episodi precedenti di TEV

- Trauma agli arti inferiori
- Neoplasia in atto
- Uso di contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva
- Gravidanza
- Trombofilie ereditarie

Di seguito l'analisi di alcuni dei principali fattori di rischio nel dettaglio.

Neoplasie maligne - I pazienti con cancro spesso presentano uno stato di ipercoagulabilità dovuto alla produzione di sostanze procoagulanti (ad es. Fattore tissutale). Un episodio clinicamente apprezzabile di TEV avviene in circa il 5% di tali pazienti ed è spesso causa di serie conseguenze cliniche, tra cui emorragie e decesso, specialmente in pazienti più anziani e in quelli con neoplasie associate a uno stadio avanzato di malattia al momento della diagnosi (ad es. Neoplasia pancreatiche).¹¹⁻⁶⁴ Il rischio di TEV in tali pazienti sembra essere maggiore durante l'ospedalizzazione iniziale e all'inizio della chemioterapia, così come nei periodi di progressione della malattia.¹²

Il rischio di trombosi può essere ulteriormente aumentato in pazienti con neoplasia maligna e un catetere venoso centrale, condizione in cui la prevalenza di TEV può raggiungere il 12%.¹³⁻⁶⁹ L'utilizzo di certi farmaci (ad es. Glucorticoidi) può anch'esso elevare il rischio di TEV in tali pazienti.

Circa il 20% dei pazienti con una trombosi venosa profonda sintomatica presentano una neoplasia attiva.¹⁴ In uno studio retrospettivo di oltre 63.000 pazienti ammessi in ospedali non-psichiatrici danesi tra il 1977 e il 1992 per una diagnosi di TVP, il 18% avevano ricevuto una diagnosi di cancro (ad esclusione di neoplasie maligne cutanee non-melanoma) prima dell'evento tromboembolico.¹⁵ La maggioranza delle malattie cancerose associate con eventi tromboembolici è clinicamente evidente ed è già nota al momento dell'evento. Nello studio danese, il 78 % dei pazienti aveva già una diagnosi confermata di neoplasia maligna prima dell'evento.¹⁵ I cinque siti di localizzazione più frequenti per cancro al momento dell'evento tromboembolico sono:

- Polmone – 17 %
- Pancreas – 10 %
- Colon e retto – 8 %

- Rene – 8 %
- Prostata – 7 %

Tuttavia, il tromboembolismo può a volte precedere la diagnosi di malignità.¹⁶ In uno studio, ad esempio, sono stati valutati 250 pazienti consecutivi con TVP sintomatica, 105 dei quali avevano una causa o un fattore di rischio per trombosi identificati 16. Una neoplasia maligna è stata identificata al momento dell'evento trombotico in cinque (3,3%) di 153 pazienti in assenza di altro fattore di rischio identificabile. Durante un follow-up biennale, è stato riscontrato un aumento dell'incidenza di cancro nei pazienti con una trombosi idiopatica, rispetto ai 105 pazienti con trombosi secondaria (8% vs 2%). L'incidenza di cancro è risultata significativamente più alta (17%) tra i 35 pazienti con trombosi venosa idiopatica ricorrente.

Altri studi hanno notato un'associazione meno marcata tra TEV e un cancro non precedentemente diagnosticato. Uno studio danese ha valutato quasi 27.000 pazienti con TEV; il rapporto standardizzato di incidenza per cancro è stato di solo di 1,3 rispetto ai pazienti senza TVP o EP.¹⁷

Quando raffrontato con un gruppo di pazienti con cancro che non presentavano TEV, combinati a seconda di tipo di cancro, età, sesso, e anno della diagnosi, il gruppo con TEV ha mostrato una maggiore prevalenza di metastasi distali (44% vs 35%) e una minore sopravvivenza a un anno (12% vs 36%). Risultati simili sono stati ottenuti in quei pazienti in cui la diagnosi di cancro è stata posta entro un anno dall'episodio di TEV.

Chirurgia – Il rischio trombotico è molto aumentato in seguito a un intervento chirurgico, in particolare in caso di chirurgia ortopedica, vascolare, neuorchirurgia e chirurgia oncologica.¹⁷⁻²⁰ I fattori di rischio in questo gruppo di pazienti sono l'età avanzata, un precedente episodio trombotico, la compresenza di una neoplasia o alcune patologie (ad es. malattie cardiovascolari), trombofilia, e tempi di chirurgia, anestesia e immobilizzazione più lunghi.^{17,19,21-25} Senza profilassi, sussiste un rischio marcatamente aumentato sia di trombosi venosa che di embolia polmonare. Secondo le vecchie linee guida del 2004 sulla terapia anticoagulante dell'ACCP, i pazienti sottoposti a procedure chirurgiche venivano possono essere divisi nelle seguenti categorie di rischio:²⁶

- Pazienti a basso rischio: sono quelli con meno di 40 anni, che non presentano alcuno dei sopracitati fattori di rischio, richiedono un'anestesia generale per meno di 30 minuti, e sono sottoposti a interventi chirurgici elettivi minori, addominali o toracici. Senza profilassi il loro rischio di TVP è di meno dell'1%, e il rischio di un'embolia polmonare fatale è di meno dello 0,01%.
- Pazienti a rischio moderato: sono individui con più di 40 anni, che richiedono un'anestesia generale per più di 30 minuti, e possiedono uno o più dei fattori di rischio sopracitati. Senza profilassi, il loro rischio di TVP è tra il 2% e il 10%, e il loro rischio di EP fatale è tra lo 0,1% e lo 0,7%.
- Pazienti ad alto rischio: questo gruppo include pazienti oltre i 40 anni di età che sono sottoposti a chirurgia oncologica o ortopedica dell'arto inferiore della durata di oltre 30 minuti, e i pazienti che hanno una trombofilia o altri fattori di rischio. Il rischio di TVP e di EP fatale in questo gruppo è tra il 10% e il 20% e tra l'1% e il 5%, rispettivamente.

La tromboprofilassi riduce significativamente l'incidenza di TVP o EP nell'immediato periodo post-operatorio. Tuttavia, permane un rischio anche dopo le dimissioni per i pazienti che hanno subito un'artroplastica totale al ginocchio o all'anca e i soliti 7 o 10 giorni di profilassi.²⁷⁻³⁰

Trauma – Il rischio di trombosi è aumentato in tutte le forme di trauma maggiore³¹⁻³⁴ In uno studio di 716 pazienti ammessi in un centro trauma, la TVP all'arto inferiore è stata riscontrata nel 58% dei pazienti in seguito a studio venografico; il 18% per cento aveva trombosi venosa prossimale. I trombi sono stati identificati nel 54% dei pazienti con importante trauma cranico, 61% per cento dei pazienti con frattura pelvica, 77% dei pazienti con frattura tibiale, e 80% per cento dei pazienti con frattura femorale. Il meccanismo responsabile dell'attivazione del sistema della coagulazione in seguito a intervento chirurgico o a trauma non è pienamente compreso, ma sembra includere una diminuzione del flusso venoso alle estremità inferiori, una diminuzione della fibrinolisi, l'immobilizzazione, il rilascio di fattore tissutale, e la deplezione di anticoagulanti endogeni quali nelle l'antitrombina.³⁵

Traumi minori – Un ampio studio di popolazione che ha indagato il rischio tromboembolico in seguito a un trauma di lieve entità³⁶ (cioè un trauma che non richiede intervento chirurgico, ospedalizzazione, ingessatura o allettamento per

oltre 4 giorni) . Un tale trauma occorso nelle precedenti 3 o 4 settimane era associato a un rischio di TVP aumentato dalle 3 alle 5 volte. Nel caso dei portatori di fattore V di Leiden, il rischio era aumentato di 50 volte.

Fattori di rischio cardiovascolari – Il già citato o studio LITE (Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology), ⁵ ha indagato la relazione tra i fattori di rischio per arteriopatia e l'insorgenza di un primo episodio tromboembolico in 19.293 soggetti. I risultati si possono così riassumere:

- I fattori associati con un incremento del rischio di un primo episodio tromboembolico sono l'obesità (hazard ratio 2,7 con un BMI>40 Kg/m²), età, sesso maschile, etnia africana e diabete.
- L'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'inattività fisica, il fumo e il consumo di alcol non sono risultati associati con un aumentato rischio tromboembolico.

Tuttavia, altri studi sono giunti a conclusioni leggermente differenti, riscontrando un lieve aumento del rischio anche per l'ipertensione arteriosa, il fumo e la dislipidemia,³⁷ nonché per la familiarità per infarto del miocardio e la fibrillazione atriale.^{38,39}

Per quanto riguarda l'aterosclerosi, uno studio ha riscontrato un aumento del rischio tromboembolico a 3 mesi da infarto del miocardio e da ictus rispettivamente di 4,22 e 4,41 volte.⁴⁰ Un altro studio ha riscontrato un'associazione anche tra aterosclerosi asintomatica e TVP.⁴¹

Diversi studi e metanalisi hanno suggerito che i soggetti con trombosi venosa hanno un aumentato rischio di eventi cardiovascolari.⁴²⁻⁴⁶

Anche se la relazione non è chiara, trombosi ed eventi cardiovascolari hanno in comune alcuni fattori di rischio.

Fra le patologie cardiovascolari lo scompenso cardiaco sembra conferire uno stato di ipercoagulabilità ⁴⁷ che può dare seguito a trombi intracardiaci e TVP. Il rischio di TVP è maggiore in pazienti con scompenso destro.

Fattori di rischio renali – Studi autoptici hanno suggerito che eventi tromboembolici sono relativamente comuni tra pazienti con malattia renale in fase avanzata, e studi epidemiologici hanno riportato un aumentato rischio di TEV in pazienti sottoposti a dialisi.⁴⁸⁻⁵¹ I dati dello studio PREVEND hanno mostrato che il fattore di rischio maggiore per trombosi o embolia fra i soggetti con

insufficienza renale di stadio da I a III è la presenza di albuminuria (albumina urinaria ≥ 30 mg/24 ore).⁵²

I pazienti con sindrome nefrosica hanno un' aumentata prevalenza (tra 10% e 40% per cento) di trombosi sia arteriosa che venosa, in particolare TVP e trombosi renale. I meccanismi responsabili dello stato di ipercoagulabilità non sono pienamente compresi.^{53,54} Spesso, a causa di un' aumentata escrezione urinaria, i livelli di antitrombina plasmatica sono ridotti,^{150, 151} così come i livelli di proteina S attiva.⁵⁵ Anche l'iper-reattività piastrinica e l'iper-viscosità del sangue possono contribuire a una diatesi trombotica.^{56,57}

Fattori di rischio gastrointestinali ed epatologici – Le malattie infiammatorie intestinali (IBD, cioè il morbo di Chron e la rettocolite ulcerosa) sono un fattore di rischio noto per trombosi. Per quanto riguarda il fegato invece, nonostante spesso si supponga che i pazienti con epatopatie croniche e un INR elevato siano spontaneamente anti-coagulati e per cui non a rischio di eventi tromboembolici, questa nozione è stata dimostrata essere infondata.⁵⁸

Farmaci – Molti farmaci sono associati a un aumentato rischio di trombosi venosa (mentre le statine al contrario sono farmaci che sembrano associarsi a un ridotto rischio di ricorrenza dopo un primo episodio).⁶⁵

Eparina– Mentre la trombocitopenia indotta da eparina (HIT) è una frequente complicanza dell'utilizzo prolungato di questo farmaco, la trombosi, più spesso venosa, è il più grave evento avverso dell'utilizzo dell'eparina. Questa sindrome viene definita HITT (heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis) 59-61 o HIT di tipo 2. Mentre la HIT deriva da un effetto diretto dell'eparina sull'attivazione piastrinica, la HIT di tipo 2 è su base immunologica. Essa si presenta tra i 4 e i 10 giorni dopo l'inizio della terapia ed è potenzialmente letale. In caso di trombosi associata a somministrazione di eparina, una trombocitopenia suggerisce la presenza di una sindrome HITT. L'incidenza di questa complicanza varia tra l'1 % e il 5 %, ⁵⁹⁻⁶¹ a seconda degli studi.

Contraccettivi orali e transdermici - A causa del loro diffuso utilizzo, i contraccettivi orali sono la prima causa di trombosi nelle giovani donne.⁶⁶⁻⁶⁸ Il rischio trombotico aumenta entro i primi 6-12 mesi dall'inizio della terapia⁶⁹ e non è influenzato dalla durata dell'assunzione. Si considera che il rischio ritorni ai valori pre-terapia dopo 1-3 mesi dall'interruzione. Un aumentato rischio di eventi

tromboembolici è presente anche con l'utilizzo di cerotti transdermici e con l'uso di estroprogestinici in donne post menopausa per alleviare i sintomi che insorgono in questa fase della vita.

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) - Alcuni studi hanno indagato l'associazione tra la TOS e la trombosi e hanno suggerito che il rischio tromboembolico in questi casi è all'incirca raddoppiato, e sembra maggiore nel primo anno di trattamento.
70-73

Il rischio aumenta con l'aumentare dell'età, nonché con in donne obese, con un precedente episodio tromboembolico oppure una trombofilia sottostante.^{74,75-79}

Testosterone - La Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti - in seguito ad episodi di trombosi verificatisi post-marketing - ha richiesto che i produttori comunicassero un'avvertenza riguardante il rischio trombotico su tutti i prodotti a base di testosterone approvati per il trattamento dell'ipogonadismo maschile.⁸⁰

Tamoxifene — Diversi studi, tra cui l'ampio Breast Cancer Prevention Trials, hanno dimostrato che il tamoxifene è associato a un aumentato rischio di eventi tromboembolici, e che sussiste un marcato effetto procoagulante quando tale farmaco è associato a una chemioterapia.^{81,82}

Bevacizumab — L'uso dell'anticorpo monoclonale bevacizumab è stato associato con un aumentato rischio di trombosi sia venosa che arteriosa.

Glucocorticoidi — L'uso di glucocorticoidi si associa a un aumentato rischio di eventi tromboembolici.^{83,84} Secondo un ampio studio di popolazione caso-controllo, l'assunzione di questi farmaci raddoppia il rischio di trombosi, lo triplica in caso di primo utilizzo, e sembra essere dose-dipendente, mentre indipendente dalla presenza di condizioni associate a rischio trombotico (ad es. l'artrite reumatoide).

Iperviscosità – La trombosi può essere una manifestazione di patologie associate con a iperviscosità, come ad esempio una iperfibrinogenemia o ipergammaglobulinemia (ad es. macroglobulinemia di Waldenstrom o mieloma multiplo). La policitemia vera è un'altra condizione che alterando le proprietà reologiche del sangue può complicarsi in trombosi.

Altre condizioni che alterano la viscosità del sangue sono la leucemia mieloide e monocitica, e l'anemia falciforme (diminuità deformabilità, aumentata adesione all'endotelio vascolare).⁶²⁻⁶⁴

Iperomocisteinemia – L'iperomocisteinemia può essere sia genetica che acquisita (ad esempio per carenza delle vitamine B6, B12, o acido folico). Oltre a rappresentare un rischio per aterosclerosi, essa è anche associata a un aumentato rischio tromboembolico.

Anticorpi antifosfolipidi – La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è caratterizzata dalla presenza di anticorpi diretti contro proteine plasmatiche legate a fosfolipidi anionici. I pazienti possono presentare trombosi venosa o arteriosa, aborti ricorrenti, e/o trombocitopenia. Questa condizione può essere idiopatica o associata a Lupus eritematoso sistemico e altre malattie reumatiche. In uno studio di 2132 pazienti consecutivi con TVP, elevati livelli di anticorpi aPL sono stati riscontrati nel 4,1 % dei casi.⁸⁵

Gravidanza - La gravidanza è associata a un aumentato rischio trombotico dovuto a un'ostruzione del ritorno venoso dato dall'aumento di volume uterino e dallo stato di ipercoagulabilità che si associa alla gravidanza.

Trombofilia ereditaria - Una trombofilia ereditaria fornisce una predisposizione genetica ad eventi tromboembolici. Le cause più frequenti di ipercoagulabilità ereditaria sono la mutazione del fattore V di Leiden e la mutazione del gene della protrombina, che insieme rendono conto del 50-60% per cento dei casi. Difetti della proteina S, della proteina C e dell'antitrombina rendono conto della maggior parte dei casi rimanenti, e si riscontrano nel complesso tra l'8 e il 13% per cento dei casi di TVP.

Due studi (Physicians' Health Study e Leiden Thrombophilia Study) hanno riscontrato una prevalenza tra il 12 e il 19% di eterozigosi per mutazione del fattore V di Leiden in pazienti con un primo episodio di TVP (o EP nello studio Physicians' Health) rispetto al 3-6 % nei controlli.^{86,87} La prevalenza raggiungeva il 26 % nel Physicians' Health Study in 31 uomini ultra sessantenni senza altri fattori di rischio.⁸⁶

La prevalenza di una mutazione del gene per la protrombina è di circa il 6-8% per cento in pazienti con TVP rispetto a circa il 2 % nei controlli.^{88,89}

Quindi, la prevalenza totale di una trombofilia ereditaria in soggetti con TVP si aggira tra il 24 % e il 37 % , rispetto al 10 % nei controlli.

Rischio trombotico nelle famiglie - Secondo uno studio su di 150 famiglie, la probabilità nel corso della vita di sviluppare trombosi tra pazienti con una trombofilia ereditaria è risultata aumentata di 8,5 volte per i pazienti con carenza

di proteina S, di 8,1 volte per quelli carenti di antitrombina, di 7,3 volte per quelli carenti di proteina C e di 2,2 volte per i soggetti con fattore V di Leiden.⁹⁰⁻⁹³

Altre presunte cause di trombofilia ereditaria, non ancora del tutto accertate, sono la carenza del cofattore II dell'eparina e carenza di plasminogeno.

La disfibrinogenemia è costituita dalla presenza di fibrinogeni anomali che causano alterazioni nella conversione del fibrinogeno in fibrina, e che in circa la metà dei pazienti può causare emorragia o trombosi.^{94,95}

Una carenza del fattore XII, o fattore di Hageman, con livelli inferiori all'1% per cento è una condizione autosomica recessiva che porta a un prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) senza però diatesi emorragica.⁹⁶ Al contrario, un tromboembolismo venoso e infarto del miocardio sono stati descritti in questi pazienti,⁹⁷ incluso John Hageman, il primo paziente osservato con questa condizione.⁹⁸ Questa tendenza trombofilica è stata attribuita a una ridotta attività fibrinolitica plasmatica.⁹⁹

La frequenza con cui una grave carenza di fattore XII porta a trombosi è incerta. Uno studio ha riscontrato che l'8% di questi pazienti aveva una storia di tromboembolismo.⁹⁷ Tuttavia, l'interpretazione di questo tipo di dati è difficile, poichè la condizione è sottostimata essendo per lo più asintomatica.

Fattori di rischio anatomici - La sindrome di May-Thurner è costituita da una compressione emodinamicamente significativa della vena iliaca comune sinistra da parte della sovrastante arteria iliaca comune destra contro il corpo vertebrale. E' una variante anatomica comune, che si associa a TVP ileofemorale sinistra e insufficienza venosa cronica.^{100,101} La visualizzazione ecografica a questo livello può risultare difficoltosa e spesso è necessario effettuare una venografia con contrasto, risonanza magnetica o ecografia intravascolare.¹⁰²

Malformazioni congenite della vena cava inferiore (come agenesia o ipoplasia) possono portare a TVP¹⁰³⁻¹⁰⁶ In questi casi, la TVP può essere bilaterale e recidivante, si presenta principalmente in pazienti giovani, e offre un quadro clinico simile a quello delle trombofilie ereditarie.

Fattori della coagulazione e chemochine - Alti livelli di alcuni fattori della coagulazione e chemochine, inclusi i fattori VIII, IX, XI, TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor), e interleuchina 8 sono stati associati con un aumentato rischio trombotico. Tali dosaggi in pazienti con TVP sono stati generalmente effettuati in seguito all'evento trombotico, motivo per cui un

fenomeno post-trombotico non può essere pienamente escluso. La causa degli elevati livelli di questi fattori non è stata dimostrata essere su base genetica, benchè una mutazione in senso pro-coagulante è stata descritta per il fattore (fattore IX Padova) essere una variante iperfunzionante capace di aumentare di circa 8 volte la capacità di coagulazione del sangue. Insorge specialmente nella emofilia B, una malattia emorragica su base genetica trasmessa da madre a figlio, che è rappresenta un'importante causa di trombosi giovanile.¹⁰⁷

Fattore VIII — Livelli plasmatici elevati di fattore VIII con attività coagulante (VIII:C) è oggi considerato un marker indipendente di aumentato rischio trombotico,¹⁰⁸⁻¹¹³ in particolare nella popolazione afroamericana.¹¹⁴

In un ampio studio olandese caso-controllo di popolazione, è stato riscontrato un rischio doppio o triplo di un primo evento trombotico in caso di valori alterati di un alto numero di componenti plasmatiche, fattori coagulanti o anticoagulanti e chemochine infiammatorie.¹¹⁵ Tuttavia il dosaggio di molte di queste sostanze non è facilmente disponibile, e la sua utilità clinica rimane incerta.¹¹⁶⁻¹³⁷

I polimorfismi di un singolo nucleotide Single (SNP, cioè variazioni della sequenza nucleotidica nel genoma presenti in almeno l'1% della popolazione) e altre variazioni genetiche sono al momento oggetto di ricerca come potenziali cause genetiche di alcune patologie, tra cui la TVP e l'EP.^{137,115,138-142}

Gruppo sanguigno Non-0 - Diversi studi hanno dimostrato che i gruppi sanguigni di tipo A, B, e AB conferiscono un rischio di eventi tromboembolici maggiore rispetto agli individui di gruppo 0 (odds ratios di 1,79 and 1,84).¹⁴³⁻¹⁴⁵ Questo può essere spiegato con differenze nei livelli plasmatici di fattore di Von Willebrand e di fattore VIII tra i gruppi sanguigni non-0 e quelli di tipo 0.

Screening per uno stato di ipercoagulabilità – Come già discusso sopra nella precedente sezione riguardante i fattori di rischio, un rischio biologico per trombosi venosa può essere identificato in oltre il 60% dei pazienti caucasici sotto i 50 anni di età con un primo episodio idiopatico di TVP. Inoltre, spesso più di un singolo fattore entra in gioco per ogni paziente. Ad esempio, il 50% degli eventi trombotici in pazienti con una trombofilia ereditaria è associato a un concomitante fattore di rischio acquisito (ad es. chirurgia, gravidanza, uso di contraccettivi orali, etc).

Alcuni pazienti hanno più di una forma di trombofilia ereditaria o possono avere combinazioni di stati trombofilici ereditari e acquisiti che li espone a un rischio ancora maggiore di trombosi.

Uno stato di trombofilia che porta a trombosi venosa può essere congenito/ereditario (ad es. Fattore V di Leiden, deficienza di proteina C), acquisito (ad es. produzione di anticorpi antifosfolipidi), o anche associato a una malattia sistemica (ad es. una neoplasia maligna)

Chi sottoporre a test - Al momento non c'è consenso riguardo a chi sottoporre a test diagnostici per trombofilia ereditaria. Tuttavia, la probabilità di identificare una trombofilia ereditaria aumenta di 7 volte con uno screening di pazienti con una o più delle seguenti caratteristiche:

- Trombosi iniziale che avviene prima dei 50 anni di età senza un evidente fattore di rischio, cioè trombosi venosa idiopatica)
- Una storia familiare, in parenti di primo grado, di tromboembolismo venoso prima dei 50 anni di età.
- Una trombosi venosa ricorrente
- Trombosi situate in letti vascolari inusuali come in una vena portale, epatica, mesenterica, o cerebrale.
- Una storia di necrosi cutanea indotta da Coumadin, che suggerisce una deficienza di proteina C.

Valore dello screening - Benchè possiamo identificare pazienti ad aumentato rischio per trombofilia ereditaria, lo screening non possiede chiaro valore clinico per i seguenti motivi:

- Anche se la ricerca di uno stato di ipercoagulabilità scopre anomalie predisponenti a TEV, il maggiore fattore di rischio per TEV è proprio un precedente episodio di TEV, particolarmente se idiopatico.
- I pazienti con TEV idiopatico, che abbiano o meno una trombofilia acquisita identificata, sono ad alto rischio di recidiva (fino al 7% o 8% l'anno in alcuni studi) dopo che la terapia con Coumadin viene interrotta, almeno per i primi anni dopo l'evento. Di conseguenza, la presenza o assenza di una trombofilia acquisita non modifica la decisione clinica riguardante la durata della terapia con Coumadin.
- Lo screening può fornire informazioni utili ad identificare i membri della famiglia con una trombofilia ereditaria, ma una profilassi anticoagulante è

raramente raccomandata in membri della famiglia affetti ma asintomatici, fatto salvo per situazioni ad alto rischio.

Intereferenza con i test di screening - Un certo numero di fattori può interferire coi test di screening per trombofilia. Per questo motivo, in genere è meglio non sottoporre i pazienti a tali test in concomitanza con l'esordio di un episodio di TEV.

Altri fattori di rischio - Si ritiene che molte altre condizioni abbiano un'associazione con un aumento del rischio tromboembolico. 146-160 Tra queste:

- Sindrome dell'ovaio policistico
- Catetere venoso centrale
- Artrite reumatoide
- Sindrome di iperstimolazione ovarica
- Tubercolosi in fase attiva
- Asma (anche l'utilizzo di glucorticoidi potrebbe essere un fattore confondente)
- Sepsi
- Psoriasi cronica
- Trombosi venosa superficiale
- Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno
- Sindrome di Klinefelter

Inoltre, sembra che esista una variazione stagionale nell'occorrenza di trombosi. Gli accessi ospedalieri sia per TVP che per embolia polmonare sono più elevate nei mesi invernali e minori nei mesi estivi.^{161,162} Una spiegazione possibile è la vasocostrizione causata dal freddo o una ridotta attività fisica, sovrainposte infezioni, o variazioni stagionali nei fattori pro-trombogeni, tra cui l'attività del fibrinogeno e del fattore VII.¹⁶³

1.4 Esame obiettivo

In presenza di trombosi venosa profonda, è a volte possibile apprezzare alla palpazione un cordone lungo il decorso della vena trombizzata, dolore alla coscia o al polpaccio, edema o rigonfiamento unilaterale con rilevante differenza di diametro tra i due arti, calore, dolore, eritema, e dilatazione delle vene

superficiali. Nell'esame obiettivo generale, si dovrebbe porre particolare attenzione al sistema vascolare, le estremità, torace, cuore, organi addominali e cute (ad es. Necrosi cutaneo o livedo reticolare). Ci può essere dolore o indolenzimento alla palpazione alla coscia lungo il decorso delle vene principali. Il dolore alla palpazione profonda dei muscoli del polpaccio è suggestiva, ma non ha valore diagnostico. Anche il segno di Homan, che valuta la dolorabilità alla dorsiflessione forzata del piede, è poco sensibile e poco specifico.

In ogni caso, nessuno dei summenzionati segni e sintomi è specifico per TVP, e tutti mancano di accuratezza diagnostica per TVP. Una meta-analisi del 2005 di studi di coorte diagnostici con sospetto di TVP ha concluso quanto segue riguardo a tali segni: ¹⁶⁴

- Soltanto una differenza di diametro del polpaccio tra i due arti (rapporto di verosimiglianza, RV 1.8; 95% CI 1.5-2.2) si è rivelata potenzialmente valida per una diagnosi di TVP.
- Soltanto l'assenza di gonfiore al polpaccio (RV 0.67; 95% CI 0.58-0.78) e l'assenza di una differenza di diametro fra i due polpacci (RV 0.57; 95% CI 0.44-0.72) si sono rivelati validi per escludere una TVP.
- Le condizioni cliniche individuali hanno scarso valore diagnostico se non combinate in un test predittivo formale (ad es. il punteggio di Wells). ¹⁶⁵

Di conseguenza, ulteriori test diagnostici si rendono necessari per confermare o escludere una diagnosi di TVP.

Il tromboembolismo venoso può anche essere associato con altre condizioni cliniche come lo scompenso cardiaco e neoplasie mieloproliferative.

L'esame obiettivo può anche rilevare segni di trombosi di una vena epatica (sindrome di Budd-Chiari), come ascite ed epatomegalia, o edema da sindrome nefrotica. Lo stato di ipercoagulabilità che si associa alla sindrome nefrotica può manifestarsi come trombosi venosa renale, che decorre solitamente asintomatica a meno che non sia associata ad embolia polmonare.

Phlegmasia cerulea dolens — La phlegmasia cerulea dolens è una forma infrequente di imponente TVP prossimale (ad es. ileo-femorale) degli arti inferiori associata con un alto grado di morbilità e mortalità. La presentazione di solito è senza cianosi (phlegmasia alba dolens). Segni e sintomi includono un dolore improvviso all'arto con gonfiore, cianosi (cerulea), edema, gangrena venosa, sindrome compartimentale, e compromissione arteriosa, spesso seguiti da

colasso circolatorio e shock. Un ritardo nel trattamento può portare a morte o perdita dell'arto. Questo tipo di trombosi, spesso innescato da una neoplasia maligna, pone indicazione a trombolisi o trombectomia.

Screening per neoplasia— I tumori maligni sono un fattore di rischio per lo sviluppo di tromboembolismo venoso. Tuttavia, studi prospettici non hanno dimostrato un aumento della sopravvivenza tramite un ricorso aggressivo a test diagnostici per cancro in quei nei pazienti con un primo episodio di TVP idiopatica.

Nonostante i dati finora disponibili non supportino la necessità di una ricerca minuziosa di neoplasia occulta, è importante approfondire segni e sintomi suggestivi di una sottostante malignità, valutando l'appropriatezza anche in base all'età e al sesso dei pazienti.

1.5 Diagnosi differenziale

Nell'approccio di pazienti con sospetta TVP degli arti inferiori è bene tener presente che solo una minoranza dei pazienti (17 % e 32 % in due ampi studi) presenta in effetti tale patologia.^{166, 167}

La diagnosi differenziale nei pazienti con sospetta TVP include una varietà di condizioni, come lesioni muscoloscheletriche e insufficienza venosa^{168,169}. La gamma di disordini che possono mimare una TVP è stata illustrata in uno studio di 160 pazienti con sospetta TVP che presentavano venogrammi negativi. Sono state identificate le seguenti cause di dolore all'arto inferiore:¹⁶⁸

- Stiramento, distorsione o distrazione muscolare dell'arto, 40 %
- Gonfiore in un arto immobilizzato, 9 %
- Linfangite od ostruzione linfatica, 7 %
- Insufficienza venosa, 7 %
- Cisti poplitea (di Baker), 5 %
- Cellulite, 3 %
- Anomalie del ginocchio, 2 %
- Sconosciuta, 26 %

Cellulite - la cellulite batterica è una complicanza frequente dell'arto inferiore dovuta a insufficienza venosa o a linfedema. Il calore e l'eritema spesso risparmiano delle aree, portando all'erronea diagnosi di flebite superficiale.

Alcuni pazienti con insufficienza venosa sviluppano una cellulite “chimica” di basso grado, che assomiglia alla cellulite batterica senza darne però i sintomi.

Tromboflebite superficiale - la flebite di una vena superficiale è molto probabile in presenza di vene superficiali indolenzite e palpabili.

Insufficienza venosa valvolare - l'insufficienza venosa cronica è la causa più comune di edema cronico unilaterale ed è di solito associata con una storia di TVP

Linfedema - Il linfedema è una causa importante di edema cronico – piuttosto che acuto- delle estremità.

Cisti poplitea (di Baker) - La maggioranza delle cisti poplitee nell'adulto è dovuta alla distensione di una borsa da parte di fluido che origina da una lesione articolare del ginocchio o da un'erniazione posteriore della capsula articolare data da un aumento della pressione intra-articolare. Una cisti poplitea sintomatica è di solito una cisti che rilascia liquido oppure rotta. Può causare gonfiore all'arto per compressione della vena poplitea e può risultare in una TVP se la vena viene compressa sufficientemente.

Disturbo articolari o muscolotendinei del ginocchio - dolore, infiammazione e gonfiore possono accompagnare una patologia del ginocchio

Edema indotto da farmaci - un rigonfiamento della gamba può essere un effetto avverso di alcuni farmaci, come ad es. i calcio-antagonisti. L'edema è solitamente bilaterale ma può essere asimmetrico se presente una sottostante patologia venosa; non sono presenti segni infiammatori.

Stiramento o distrazione muscolare del polpaccio - Un'attività fisica inconsueta può portare a stiramento o distrazione muscolare del polpaccio. Si può associare un ematoma nel comparto muscolare interessato.

1.6 La stratificazione del rischio

La scala di Wells quantifica la probabilità pre-test di trombosi venosa profonda. Questo modello consente al medico di stratificare in modo affidabile i pazienti in categorie: ad alta, media o bassa probabilità. Combinando la probabilità pre-test con i risultati di test diagnostici oggettivi si semplifica molto il procedimento diagnostico per un paziente con sospetta TVP. La scala di Wells incorpora fattori di rischio, segni clinici, e la presenza o assenza di diagnosi alternative.

Tabella 1. Lo score di Wells per TVP

| Clinical Parameter | |
|--|----|
| Active cancer (treatment ongoing, or within 6 months or palliative | +1 |
| Paralysis or recent plaster immobilization of lower extremities | +1 |
| Recently bedridden for more than 3 days or major surgery less than 4 weeks prior | +1 |
| Localized tenderness along the distribution of the deep venous system | +1 |
| Entire leg swelling | +1 |
| Calf swelling more than 3 cm compared with asymptomatic leg | +1 |
| Pitting edema (greater than asymptomatic leg) | +1 |
| Previous DVT documented | +1 |
| Collateral superficial veins (nonvaricose) | +1 |
| Alternative diagnosis (as likely or greater than that of DVT) | -2 |

La probabilità pre-test calcolata con il punteggio di Wells per la TVP può essere stratificata in 2 o 3 gruppi di rischio. Dividendo i pazienti in 3 categorie di rischio, quelli con un punteggio di 0 o inferiore sono considerati a basso rischio, tra 1 e 2 a rischio moderato, e 3 o maggiore sono ad alto rischio. Se si dividono i pazienti in 2 categorie di rischio, i pazienti sono stratificati come “improbabile presenza di TVP” (Wells score < 2) oppure “probabile presenza di TVP” (Wells score ≥ 2). Vedere a riguardo la sottostante tabella 2.

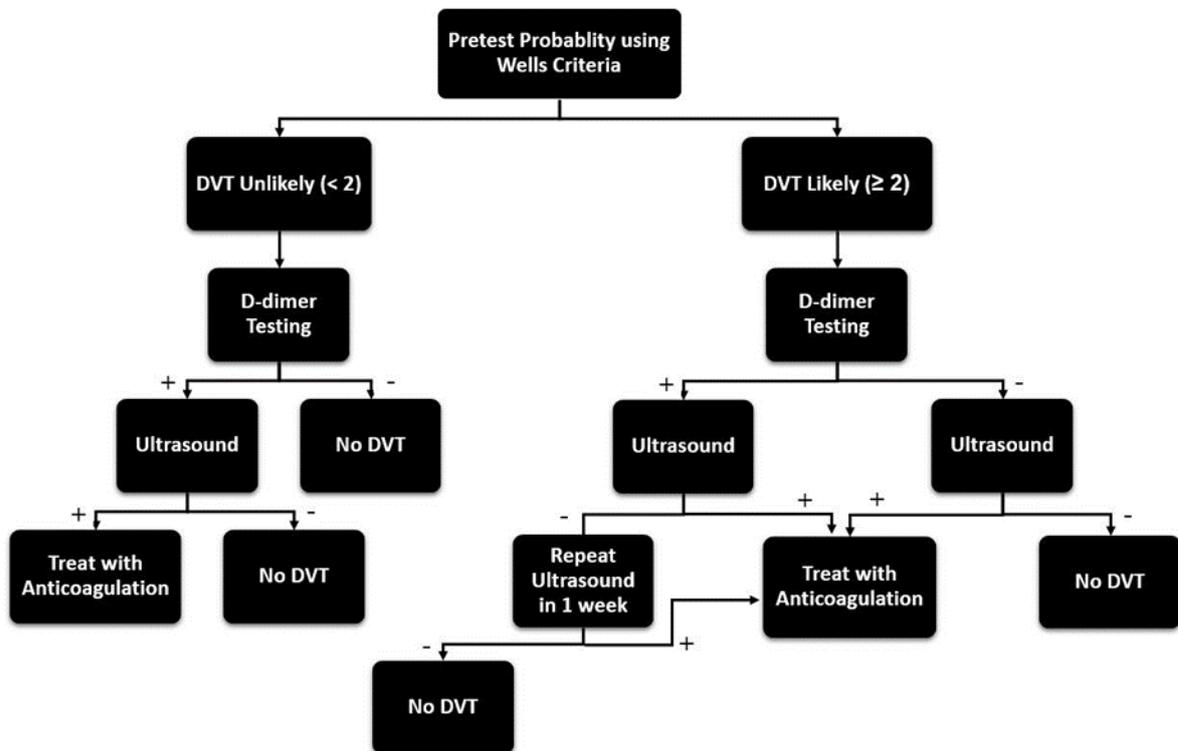
Tabella 2. La stratificazione del rischio a 2 e 3 gruppi.

| Probability (3 Risk Group) | Total Score # | Probability of DVT % |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Low risk | 0 | 5% |
| Moderate risk | 1-2 | 17% |
| High risk | >2 | 53% |
| Probability (2 Risk Group) | Total Score # | Probability of DVT % |
| Low risk (DVT unlikely) | < 2 | 6% |
| High risk (DVT likely) | 2 | 28% |

Questa stratificazione in gruppi di rischio viene poi considerata insieme con i risultati di un saggio ad alta sensibilità per il D-dimero, come ad esempio un test ELISA o un test immunoturbidimetrico quantitativo al lattice. Usando la stratificazione a in 2 gruppi, se la probabilità pre-test risulta come “improbabile” di avere una trombosi, un test negativo del D-dimero esclude una TVP. Un test positivo del D-dimero richiede invece uno studio diagnostico (ad es. Ultrasonografia duplex). Se lo studio diagnostico è negativo, una TVP è esclusa. Se il paziente risulta positivo allo studio diagnostico, il paziente dovrebbe ricevere un trattamento per TVP.

Se invece risulta in base allo score di Wells che sussiste una probabilità pre-test di avere una TVP, il paziente deve essere sottoposto al test del D-dimero e uno studio diagnostico. Se lo studio diagnostico risulta positivo, il paziente deve essere trattato per TVP. Se lo studio diagnostico è negativo e lo è anche il D-dimero, una TVP è esclusa. Se lo studio diagnostico è negativo, ma il D-dimero è positivo, la maggior parte degli autori raccomandano di ripetere lo studio diagnostico dopo una settimana. Se lo studio allora risulta positivo, il paziente deve essere trattato per TVP; se lo studio è negativo, la TVP è esclusa (vedi algoritmo qui sotto).

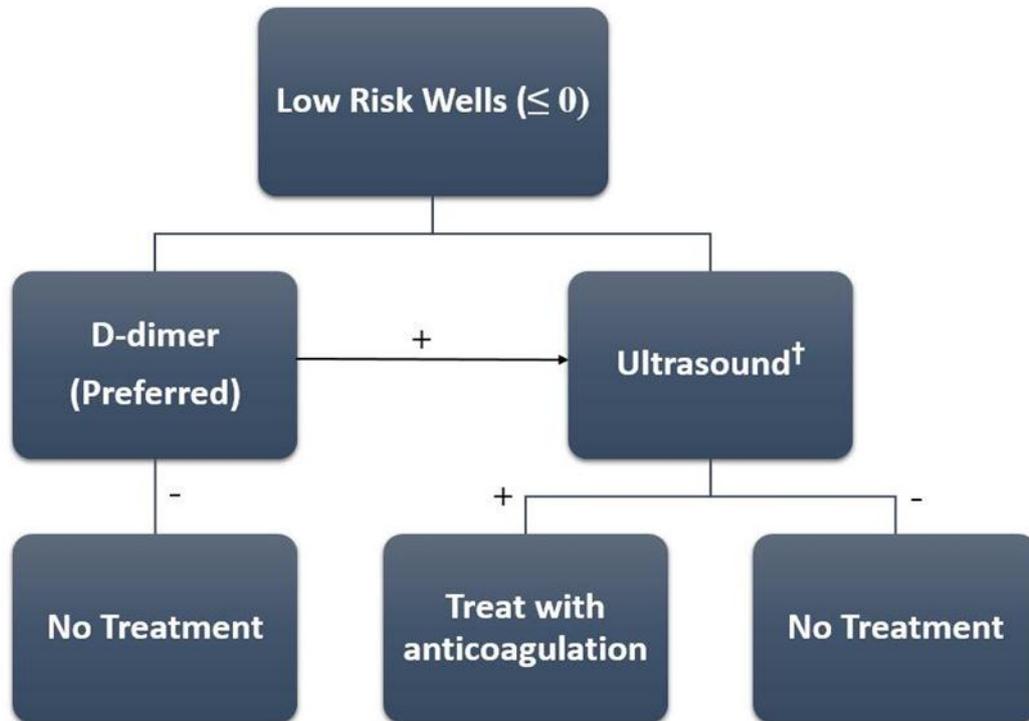
Figura 3. Algoritmo per la valutazione della TVP usando i criteri di Wells per la stratificazione del rischio a 2 gruppi. Adattata da Scarvelis et al.



L'American College of Physicians (ACP) ha creato delle linee guida basate sulla stratificazione in 3 gruppi di rischio per un primo episodio di TVP. Se la probabilità pre-test è bassa (Wells score = 0), un D-dimero negativo o uno studio diagnostico (ad es., ultrasonografia compressiva o ultrasonografia dell'intero arto) può escludere una TVP. Se il D-dimero è positivo, sussiste un'indicazione per un esame di diagnostica per immagini. Se l'esame diagnostico è negativo, la TVP può essere esclusa. Se l'esame diagnostico è positivo, allora il paziente deve essere trattato per TVP. Le linee guida ACP raccomandano l'utilizzo del D-dimero piuttosto che un esame diagnostico. Nel caso in cui venga effettuato un esame diagnostico, la visualizzazione delle vene prossimali con ultrasonografia compressiva è da preferire all'esame ecografico dell'intero arto (whole-leg ultrasound).

Vedere l'algoritmo sotto per i casi a basso rischio.

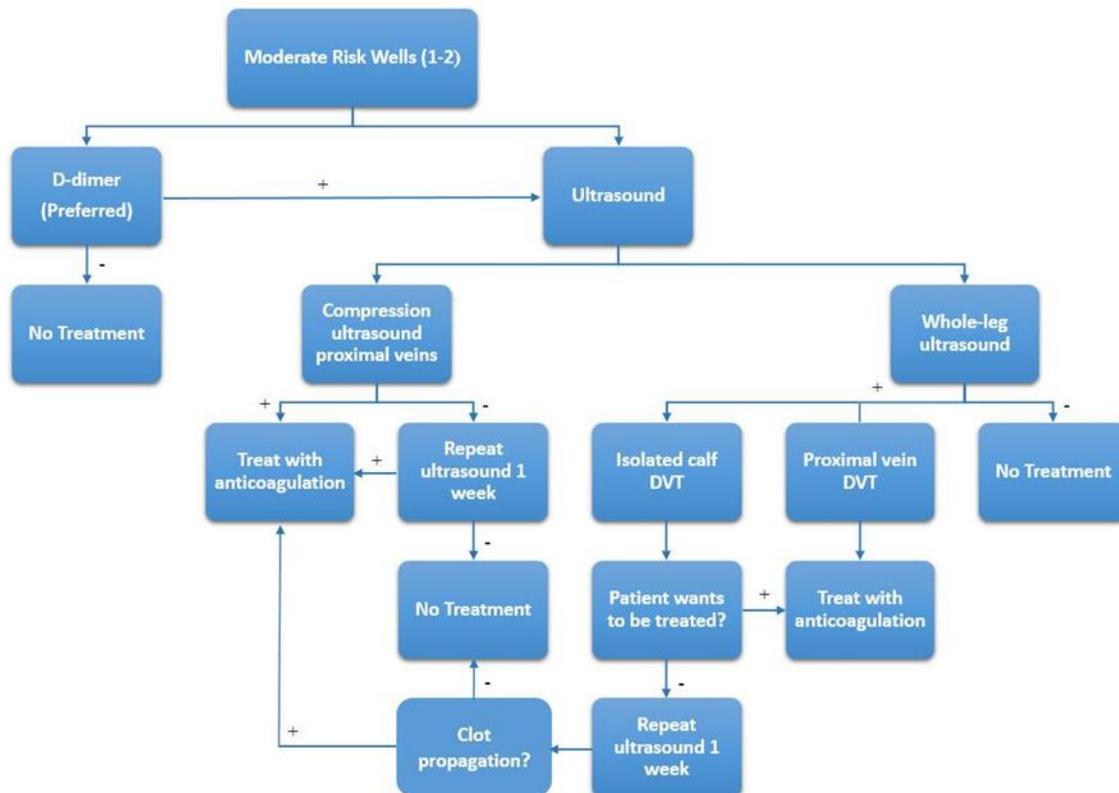
Figura 4. Algoritmo per la valutazione della TVP usando criteri di Wells per la stratificazione del rischio a 3 gruppi: rischio basso



In caso di probabilità pre-test moderata (corrispondente a un o score di Wells di 1-2), la misurazione del D-dimero è raccomandata. Se il D-dimero è negativo, una TVP può essere esclusa. Se il D-dimero è positivo, è indicata l'ultrasonografia compressiva delle vene prossimali o in alternativa dell'intero arto (whole-leg ultrasound). Se l'ultrasonografia compressiva delle vene prossimali viene effettuata e risulta positiva per TVP, il paziente dev'essere trattato per TVP. Se invece non viene evidenziata una TVP, è necessario sottoporre il paziente a una ripetizione dell'esame ecografico dopo una settimana. Se si utilizza l'esame ecografico dell'intero arto e non viene riscontrata una TVP, la trombosi può essere subito esclusa. Se si evidenzia un trombo prossimale, il paziente deve essere trattato per TVP. Se si individua un trombo isolato in una vena del polpaccio, il trattamento dovrebbe essere personalizzato, con eventuale ripetizione dell'esame dopo una settimana per valutare una possibile propagazione prossimale del trombo oppure con la scelta di trattare subito per TVP il paziente, qualora questo non voglia o non possa essere sottoposto alla ripetizione

dell'esame. Nel caso in cui ci si astenga dalla terapia e si ripeta l'esame dopo una settimana, la scelta di trattare per TVP viene fatta solo nel caso in cui il trombo si sia propagato a livello prossimale. Vedere l'algoritmo per rischio moderato sotto.

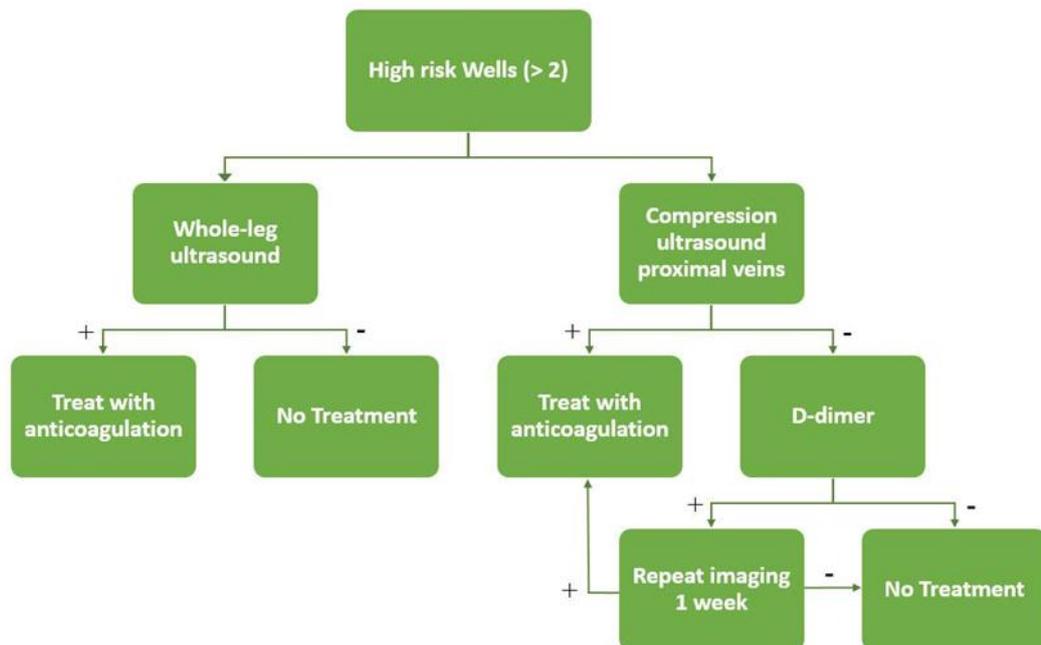
Figura 5. Algoritmo per la valutazione della TVP usando criteri di Wells per la stratificazione del rischio a 3 gruppi: rischio moderato



Nel caso di un'alta probabilità pre-test (cioè un punteggio di Wells >2), si raccomanda un esame di diagnostica per immagini come test di primo livello. Se l'esame diagnostico è positivo per TVP, il paziente deve ricevere il trattamento per la trombosi. Se l'esame dell'intero arto (whole-leg ultrasound) è negativo, la trombosi venosa profonda può ritenersi esclusa. Se l'ultrasonografia compressive delle vene prossimali (CUS) è negativa, si può ricorrere al dosaggio del D-dimero. Se questo risulta negativo, si può escludere che il paziente presenti una trombosi; se invece è positivo, sussiste l'indicazione di a ripetere l'esame diagnostico dopo

una settimana oppure si può eseguire una venografia il giorno stesso per escludere una TVP. Di seguito l’algoritmo per i casi ad alto rischio sotto.

Figura 6. Algoritmo per la valutazione della TVP usando criteri di Wells per la stratificazione del rischio a 3 gruppi: rischio alto



Il punteggio di Wells per la trombosi venosa profonda è stato sviluppato in un sottogruppo specifico di pazienti. I pazienti con il sospetto di un’embolia polmonare concomitante e i pazienti con una terapia anticoagulante in corso sono stati esclusi da questi modelli. Per questo motivo, la valutazione e il trattamento di questi sottogruppi di pazienti dev’essere personalizzata.

1.7 Diagnosi di TVP

Nella diagnosi di TVP diversi approcci invasivi e non invasivi sono possibili (ad es. Venografia con mezzo di contrasto, pletismografia ad impedenza, ultrasonografia compressiva o CUS, misurazione del D-dimero). Nella maggior parte dei casi, l'ultrasonografia compressiva (CUS) è l'approccio non invasivo principale per la diagnosi di pazienti sintomatici con un primo episodio di sospetta TVP.

Le raccomandazioni dell'American Academy of Family Physicians (AAFP) e dell'American College of Physicians (ACP) sono:

- l'utilizzo di un test di probabilità pre-clinica come il punteggio di Wells
- in un numero selezionato di pazienti con bassa probabilità pre-test, è ragionevole richiedere un dosaggio del D-Dimero ad alta sensibilità
- In pazienti con un livello medio o alto di probabilità pre-test di TVP dell'arto inferiore, si raccomanda l'esecuzione di un esame ecografico
- In pazienti con un livello medio o alto di probabilità pre-test di embolia polmonare, si raccomanda l'esecuzione di studi di altri diagnostica per immagini (ad es. TAC)

Un D-dimero negativo non è solitamente sufficiente per escludere da solo una TVP, inoltre non tutti i tipi di test per D-dimero sono validati per tale scopo. In ogni caso, un livello di D-dimero <500 ng/mL tramite ELISA o un test SimpliRED negativo in associazione con un una bassa probabilità (cioè un punteggio di Wells minore di 2) o altri test non invasivi negativi possono essere utili per escludere una TVP, senza il bisogno di un esame ecografico

La diagnosi solitamente viene posta in modo non invasivo tramite un'ecografia compressiva, con un valore predittivo positivo per CUS del 94 % (95% CI: 87-98 %). Se l'esame iniziale è negativo e sussiste un alto sospetto clinico per TVP, la CUS dovrebbe essere ripetuta tra il quinto e il settimo giorno. Un esame ecografico completo dell'estremità inferiore con Color Doppler può far superare la necessità di ripetere il test. Tuttavia, questa tecnica richiede una strumentazione specializzata, richiede più tempo ed è altamente dipendente dall'operatore.

La venografia allo stato attuale viene usata solo quando un test non invasivo non è clinicamente possibile o in presenza di risultati equivoci.

1.8 Esami di laboratorio e D-dimero

La valutazione laboratoristica iniziale in pazienti con TEV deve includere un esame emocromocitometrico completo, studio della coagulazione (in particolare tempo di protrombina e tempo di tromboplastina parziale attivata), esami della funzionalità renale ed epatica. Ogni reperto anormale dev'essere ulteriormente indagato.

I D-dimeri sono prodotti di degradazione della fibrina da parte della plasmina, che vengono rilevati tramite test ematici. Il livello di D-dimero può essere elevato in ogni condizione medica in cui si formi un coagulo, ad esempio in caso di trauma, recente intervento chirurgico, emorragia, cancro e sepsi.¹⁷⁰ Molte di queste condizioni sono associate con un rischio più alto di TVP.

I livelli di D-dimero rimangono elevati in caso di TVP per circa 7 giorni. I pazienti che si presentano tardivamente, dopo che sono avvenute l'organizzazione del coagulo e l'adesione piastrinica, possono avere bassi livelli di D-dimero. Allo stesso modo, pazienti con una trombosi distale isolata a una vena del polpaccio, possono avere solo un piccolo coagulo e quindi livelli di D-dimero al di sotto del valore soglia analitico per il test. Questo fattore determina la ridotta sensibilità del test del D-dimero in caso di una TVP confermata. Le linee guida correnti offrono un forte supporto per l'utilizzo del test del D-dimero nel sospetto di una TVP. La maggior parte degli studi ha confermato l'utilità clinica del test del D-dimero, e la maggior parte degli algoritmi clinici ne prevedono l'uso. Il test del D-dimero ha un'alta sensibilità (fino al 97 %); tuttavia, la sua specificità è relativamente bassa (può arrivare anche a solo il 35%)¹⁰³ e quindi dovrebbe essere utilizzato solo per escludere una TVP, non per confermarne la diagnosi.

Un test del D-dimero negativo esclude una TVP in pazienti con rischio basso o moderato (Wells TVP score < 2) Un risultato negativo esonera inoltre dalla necessità di sorveglianza e test seriali in pazienti con rischio moderato o alto e esame ultrasonografico negativo. Tutti i pazienti con un test per il D-dimero

positivo e tutti i pazienti con un rischio di TVP moderato o alto (Wells DVT score > 2) richiedono uno studio diagnostico (ultrasonografia duplex).

Gli studi indicano che il test del D-dimero può essere utilizzato come un metodo rapido di screening nei casi in cui un gonfiore all'arto inferiore sussista a di fronte di a risultati clinici o radiologici equivoci o negativi. Il 40 % dei pazienti con un esame obiettivo negativo e un test del D-dimero negativo non richiede ulteriore valutazione clinica. Allo stesso modo, individui con un test del D-dimero elevato a un mese dall'interruzione della terapia anticoagulante hanno un rischio significativamente maggiore di ricorrenza di un episodio tromboembolico. 171

Un trial clinico randomizzato multicentrico¹⁷² che ha coinvolto 1723 pazienti ha mostrato che testare in modo selettivo i livelli di D-dimero basandosi sulla probabilità clinica pre-test, invece che sottoporre al test tutti i pazienti con sospetto di TVP, permette di escludere la TVP in un numero maggiore di pazienti senza incrementare il rischio di mancare delle diagnosi.

Caratteristiche dei diversi tipi di test del D-dimero - Molti test differenti per il D-dimero sono disponibili, con varie sensibilità e specificità. Questi test non sono standardizzati. Essi utilizzano anticorpi monoclonali diversi per il fragment di D-dimero. I risultati possono essere di tipo quantitativo o qualitativo. Possono essere utilizzate diverse unità di misura: alcuni test usano unità equivalenti di fibrinogeno (FEU) e altri effettuano la misurazione in nanogrammi per millilitro (ng/mL). I risultati di un tipo di test non possono essere estrapolati a un altro test. Per questo motivo, i medici dovrebbero avere dimestichezza col tipo di test che viene utilizzato nel laboratorio a cui si invia il campione.

Tutti i test del D-dimero sono stati valutati in vari studi di validità che determinano la sensibilità, la specificità e il valore predittivo negativo del test (VPN).

Purtroppo, sono molto inferiori gli studi clinici condotti per determinare la sicurezza dell'astenersi dalla terapia anticoagulante sulla base di un risultato negativo al test. Inoltre, il valore predittivo negativo di uno specifico test è tanto minore quanto maggiore è la probabilità pre-test di TVP per la popolazione oggetto di studio. Un test con una sensibilità dell'80% possiede un valore predittivo negativo del 97.6% in un paziente a basso rischio. Tuttavia, il valore predittivo negativo dello stesso test è solo del 33% in pazienti ad alto rischio con una probabilità pre-test del 90% per TVP.

I saggi tradizionali immuno-assorbenti legati ad un enzima (ELISA), per quanto accurati, sono dispendiosi a livello di tempo e non pratici per un utilizzo in emergenza. Un saggio rapido ELISA (VIDAS) con un'alta sensibilità è stato validato in un ampio trial clinico europeo. In questo studio un risultato negativo del saggio VIDAS per il D-dimero escludeva essenzialmente una TVP. Tutti i pazienti con un risultato negativo per il D-dimero non necessitavano ulteriori test diagnostici con ultrasonografia.¹⁷³

Il più vecchio test qualitativo di agglutinazione al lattice non è accurato e non dovrebbe essere utilizzato per prendere decisioni cliniche in pazienti con sospetta TVP.

I più nuovi saggi immunoturbidimetrici al lattice e i saggi a immunofiltrazione sono altamente sensibili e sono oggi a disposizione.

Un saggio qualitativo rapido di agglutinazione dei globuli rossi (SimpliRED) è disponibile. Questo è sensibile per la TVP prossimale ma meno per quella distale isolata. Un ampio studio ha confermato che, in pazienti a basso rischio con bassa probabilità pre-test di TVP, un risultato del test SimpliRED per D-dimero negativo esclude la TVP. Un esame ecografico non si rendeva necessario in questi pazienti.¹⁷⁴

Test di coagulazione – studi della coagulazione possono essere necessari per valutare uno stato di ipercoagulabilità, se clinicamente indicati. Un tempo di trombina prolungato o un tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato non implicano tuttavia un rischio minore di trombosi. La progressione di una trombosi venosa profonda e di una embolia polmonare possono avvenire anche in presenza di una piena terapia anticoagulante nel 13% dei pazienti.

2. Il ruolo dell'ecografia nella diagnosi di TVP

L'ultrasonografia rappresenta al momento la metodica diagnostica di prima scelta per TVP, per la sua relativa facilità d'utilizzo, assenza di radiazioni o mezzo di contrasto, e l'alta sensibilità e specificità quando svolta da un operatore esperto.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Tradizionalmente l'esame ecografico completo veniva eseguito in un reparto di radiologia e refertato da un radiologo. Tuttavia, non sempre sussiste questa possibilità nelle vicinanze e alcuni studi dimostrano come questa strategia può far ritardare la diagnosi e l'inizio della terapia fino a 2 ore.^{180,181}

L'ultrasonografia compressiva (CUS) produce immagini dal polpaccio all'inguine sul piano assiale con una sonda da 5 a 10 MHz, concentrandosi sui 2 punti di maggiore probabilità. Una compressione viene applicata ad intermittenza per indurre una coaptazione completa delle pareti venose del paziente. Se la vena non può essere compressa, significa che essa è occlusa. In certi casi si possono visualizzare anche le vene iliache e pelviche. Per quanto riguarda gli outcome clinici, il valore negativo predittivo a 3 mesi dopo che una CUS ha dato risultati normali è del 97 o 98% , e sale ad oltre il 99% se la CUS è stata ripetuta. In pazienti con CUS negativa, la somministrazione di terapia anticoagulante può essere rinviata con sicurezza.¹⁸⁰ La validità della CUS a 2 punti è stata confermata in numerosi studi randomizzati, e si è rivelata molto efficace soprattutto quando usata in combinazione con un test di probabilità pre-test (come il punteggio di Wells).^{181,182}

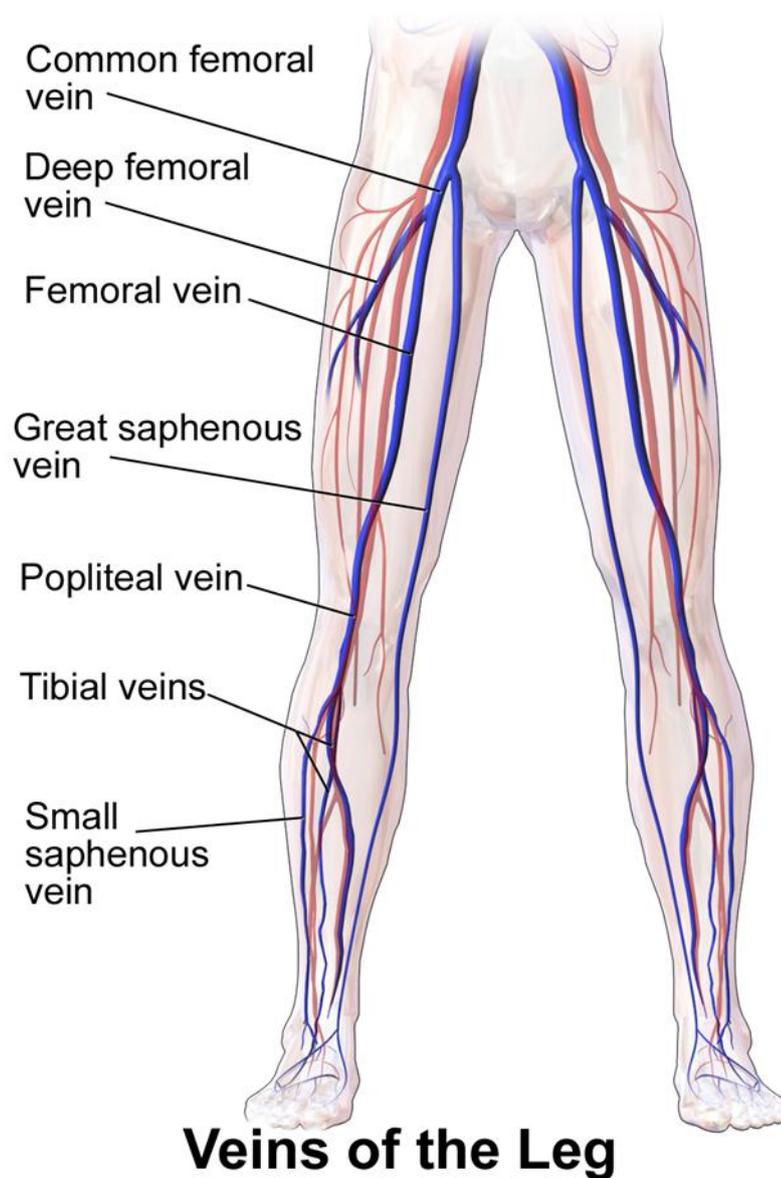
In uno studio su questa metodica, l'utilizzo della CUS a 2 punti può consentire una riduzione della necessità di compiere ulteriori esami strumentali fino al 70%, di misurare il D-dimero fino al 100% e una riduzione dei tempi di attesa per una certezza diagnostica di 5 ore.¹⁸³

Tecnica ecografica - Non si prendono in considerazione in queste sede le basi fisiche degli ultrasuoni e della sonda piezoelettrica, nè le convenzioni utilizzate per l'orientamento della sonda, la definizione dell'immagine in B-Mode, e le modalità

di posizionamento del paziente. Esporrò brevemente la tecnica di scansione sulle due aree principali in corso di CUS, e cioè la vena femorale e la vena poplitea, e sulla possibile integrazione dell'esame con Color Doppler. Oltre alla comprimibilità della vena, è possibile a volte ottenere una visualizzazione diretta di masse moderatamente ecoiche o iperecoiche separate da fluido anecoico.

Vena femorale - Lo studio inizia con l'esame della vena femorale comune appena distalmente al legamento inguinale. I vasi femorali sono localizzati inferiormente al legamento inguinale e circa a metà tra la sinfisi pubica e la spina iliaca anteriore superiore. L'arteria femorale è solitamente palpabile. Questo è il punto di partenza dell'esame. Si procede poi a muovere la sonda in direzione craniale o caudale finché non si identifica la giunzione della vena femorale comune e la grande safena.

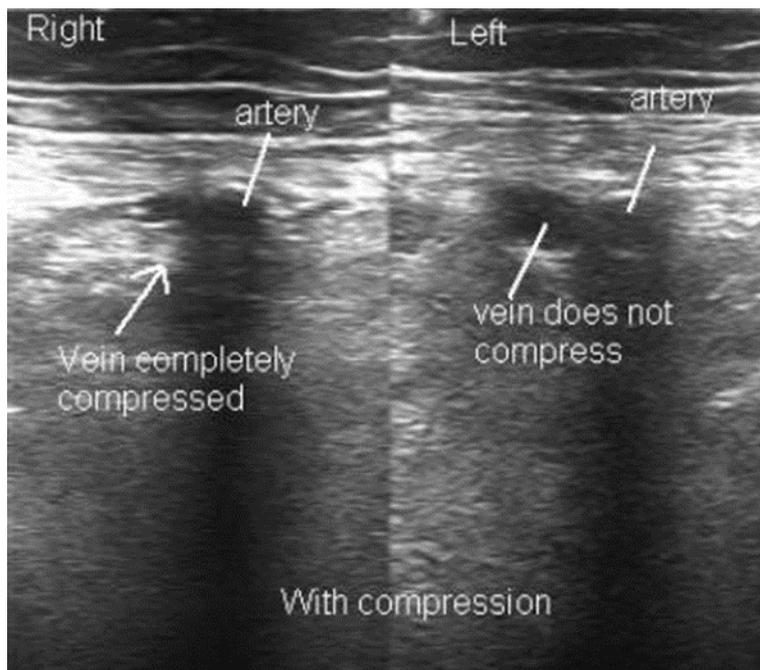
Figura 7: Rappresentazione schematica del sistema venoso dell'arto inferiore.



L'arteria femorale comune è situata lateralmente alla vena femorale comune. Usando la sonda, si applica una pressione diretta fino alla completa compressione della vena. Se la vena è completamente comprimibile, allora una TVP a tale localizzazione può essere esclusa.

La pressione dev'essere applicata in modo adeguato e uniforme. Una lieve deformazione dell'arteria è apprezzabile. Se la vena non è completamente comprimibile, una TVP è presente. Vedere la figura 8 sotto.

Figura 8. Non comprimibilità della vena femorale durante la CUS nella parte destra della foto. Confrontare con l'immagine della vena compressa nella parte sinistra della foto.



La comprimibilità deve essere presente sia nelle vene femorali che nella vena poplitea. A volte, bisogna modificare l'angolo della sonda per ottenere una piena comprimibilità. Un trombo a livello della vena grande safena, pur essendo un'ìa vena superficiale, deve essere considerato con attenzione quando vicino alla giunzione safeno-femorale, in quanto sussiste un alto rischio di propagazione. Per questo motivo si considera come TVP una trombosi a livello della grande safena a meno di 4 cm dalla giunzione safeno-femorale.

L'esame della vena femorale comune dovrebbe estendersi da 2 cm prossimalmente alla giunzione safeno-femorale a 2 cm distalmente ad essa. Distalmente alla vena grande safena, la vena femorale comune si suddivide in vena femorale profonda e vena femorale superficiale (recentemente rinominata

semplicemente vena femorale). Quando si è dimostrata la comprimibilità sia della vena femorale profonda che della vena femorale superficiale, l'esame può spostarsi a livello della vena poplitea.

Vena Poplitea - Si posiziona la sonda trasversalmente a livello della fossa poplitea. Si sposta la sonda cranialmente o caudalmente fino a che l'arteria poplitea superficiale e la vena poplitea sono visualizzate.

La vena poplitea è solitamente posterior all'arteria poplitea. Tuttavia, dato l'approccio posteriore della sonda (posizionata a livello della fossa poplitea), la vena appare più superficiale (ovvero più vicino alla sonda) rispetto all'arteria. I vasi poplitei possono essere compressi con più facilità rispetto a quelli femorali, per cui modulare la pressione della sonda può aiutare nel compito.

L'esame dovrebbe includere i 2 cm distali alla vena poplitea e gli aspetti prossimali della sua triforcazione in vena tibiale anteriore, vena tibiale posteriore e vena peroneale. Una variabilità anatomica non è infrequente, e la vena poplitea si può vedere dividere in vena tibiale anteriore e vena tibiale posteriore, con la vena peroneale che si dirama dalla tibiale posteriore.

Ecocolor Doppler - Benchè non una componente formale dell'ultrasonografia compressiva dell'arto inferiore per TVP, l'utilizzo del Doppler può essere utile per determinare l'orientamento anatomico e per indagare ulteriormente strutture dal significato non chiaro. Le informazioni ottenibili dall'ultrasonografia Doppler da sola, tuttavia, non pone evidenza definitiva riguardo la presenza di un trombo.

L'esame Doppler stabilisce la direzione, la velocità e il pattern del flusso sanguigno, con caratteristici pattern per i vasi venosi e arteriosi. Una normale vascolatura venosa dovrebbe mostrare il flusso venoso basale, l'aumento di flusso in seguito a compressione del polpaccio, e le variazioni fasiche con la respirazione con aumento di flusso durante l'espiazione. In generale, l'aumento del flusso aiuta a identificare un'ostruzione distale alla sonda, mentre le variazioni con le fasi respiratorie aiutano a identificare un'ostruzione prossimale alla sonda (cioè, vena iliaca e vena cava).

Alcuni punti da tenere in considerazione sono:

- Difetti di riempimento di un vaso possono indicare un'ostruzione nel sito esaminato o a monte.
- Cisti o altre cavità fluide sono prive di flusso.
- I linfonodi mostrano un'alta e densa vascolarizzazione.

- L'immagine di flusso con doppler può mostrare un flusso assente o anormale in un'area in cui un trombo isoecoico può non essere visibile

Un singolo esame negativo di un'ecografia duplex (CUS e color Doppler) dell'intero arto inferiore per sospetta TVP ha un valore predittivo negativo del 99,5%.

Limiti della CUS - Un limite dell'utilizzo dell'ecografia è il peso dei pazienti, in quanto la massa adiposa può rendere difficile un'accurata scansione dei vasi venosi. Spesso la visualizzazione di un trombo nella vena iliaca o nella regione pelvica risulta difficile. In presenza di edema della coscia o di anomalie della vena femorale comune, è necessaria la valutazione dell'asse ileocavale. Anche in presenza di meteorismo interposto l'esame ecografico risulta difficoltoso, e un esame con TAC o RM può essere dirimente. La visualizzazione del canale degli adduttori può essere difficoltosa, e non riuscire a identificare un trombo focale. Se il reperto ecografico è dubbio, una venografia dell'arto inferiore rimane lo standard diagnostico. Neoplasie o ascessi pelvici possono causare una non-comprimibilità della vena femorale in assenza di trombosi. La CUS possiede un'alta sensibilità e specificità per quanto concerne le trombosi prossimali. Per trombi distali isolati (ad es. localizzati una vena gemellare), nella vena iliaca o in quella porzione della vena femorale nel canale di Hunter la sensibilità si è dimostrata molto inferiore 184. Un altro limite (che vale anche per la pletismografia ad impedenza) riguarda quei pazienti con deformità o ingessati. Studi seriali si rendono necessari quando l'esame iniziale con CUS è negativo, in quanto circa il 2 % dei pazienti con un esame ecografico iniziale negativo si positivizza entro 7 giorni. 185 Una singola ripetizione dell'esame che si conferma negativa dopo 5-7 giorni, stabilisce una probabilità di TEV a un mese di follow up di meno dell'1 %. 186 Tuttavia, a causa del costo e della necessità di compliance da parte dei pazienti per un follow up, molti studi hanno valutato l'utilità di un esame singolo completo con ultrasonografia compressiva dell'arto inferiore. Il tasso di fallimento in questi casi era di circa 1,5 % , con complicanze tromboemboliche a 3 mesi nello 0.2-0.8% degli studi.

Nella TVP ricorrente la CUS si è dimostrata meno efficace della pletismografia a impedenza: tuttavia, in una serie di 205 pazienti con sospetta TVP ricorrente ipsilaterale, l'incidenza di TEV in un follow up di 6 mesi in pazienti con CUS

stabile è stata dell'1,3 %.¹⁸⁷ Per questo motivo è stato suggerito di considerare come TVP ricorrente quei pazienti che presentano una non-comprimibilità di una vena precedentemente comprimibile o quelli con un aumento di diametro della vena >4 mm,^{187,188} in quanto l'aumento del diametro venoso si è mostrato altamente sensibile nell'identificare una TVP ricorrente. In caso di stabilità o non aumento del diametro oltre i 4 mm, è stato dimostrato che ci si può astenere con sicurezza da una terapia anticoagulante.

Ci possono essere risultati falsi positivi dati da un errore tecnico o dall'interpretazione di una TVP cronica (in cui il trombo presenta maggiore ecogenicità) come acuta. Falsi negativi possono risultare da una scansione inadeguata dovuta alle dimensioni dell'arto del paziente, dall'edema o dall'inesperienza dell'operatore, che deve esaminare con attenzione ogni segmento. Inoltre, un trombo in regione iliaca o pelvica può non essere identificato per sovrapposto meteorismo: nella maggior parte dei pazienti, una TVP pelvica o iliaca non può essere completamente esclusa con CUS. Una vena femorale doppia è una variante congenita che può ingannare nel corso della diagnosi: se viene identificata una vena femorale pervia, la seconda vena femorale occlusa può non essere identificata se questa anomalia non viene riconosciuta.

Accuratezza - la CUS è stata paragonata con la venografia ascendente con mezzo di contrasto per la diagnosi di TVP prossimale sia in pazienti con sospetto clinico¹⁸⁹ che asintomatici.¹⁹⁰ In uno studio di pazienti ambulatoriali con sospetto clinico di TVP, la sensibilità e specificità della CUS si sono rivelate rispettivamente del 100 e 99%.

L'alta sensibilità della CUS è stata confermata in una coorte di 1702 pazienti in cui una TVP veniva sospettata clinicamente.¹⁹¹ I 1290 pazienti con esame negativo alla presentazione e a una settimana avevano un rischio cumulativo di complicanze tromboemboliche a 6 mesi dello 0,7% , indicando che la CUS mancava di evidenziare solo un numero molto esiguo di TVP.

Uno studio prospettico di esiti clinici ha supportato sia l'utilità clinica della CUS sia l'idea che essa sia superiore alla pletismografia ad impedenza per la diagnosi di TVP.¹⁹² In questo trial clinico, 985 pazienti ambulatoriali consecutivi con sospetta TVP venivano casualmente assegnati a una procedura diagnostica con CUS o pletismografia ad impedenza. Studi seriali venivano eseguiti al giorno 1, 2, e 7, dando i seguenti risultati:

- Benchè nessuna fatale embolia polmonare fosse presente in alcun gruppo, la CUS ha prodotto meno esami falsi positivi.
- L'incidenza di TEV in un follow up di 6 mesi in pazienti con esame negativo e non trattati con terapia anticoagulante non presentava differenze significative tra i due gruppi.
- Il valore predittivo positivo è risultato essere del 94% per la CUS e 83% per la pletismografia a impedenza. Come conseguenza, i pazienti trattati con terapia anticoagulante non necessaria sono stati l' 11% in più nel gruppo della pletismografia ad impedenza.

Esame completo dell'arto inferiore o CCUS – come già evidenziato sopra, la CUS presenta certi limiti, di cui i principali sono la difficoltà nella visualizzazione della vena iliaca e la necessità di eseguire studi seriali (in caso di alto sospetto clinico ed esame negativo) con relativa difficoltà di compliance da parte dei pazienti. Un approccio che può superare queste limitazioni consiste nel visualizzare tramite ecografia l'intero sistema venoso, incluse le vene distali (vene tibiali anteriori e posteriori, gemellari, soleali, etc).¹⁹³ Cinque studi hanno valutato l'utilizzo di un esame ecografico completo dell'arto inferiore come unico test diagnostico per un totale di oltre 3.000 pazienti.⁶⁰⁻⁶⁴ L'incidenza di TVP o EP sintomatica tra pazienti con un esame iniziale negativo è stata tra lo 0,24 e il 1,9 % durante i primi tre mesi di follow-up. Due di questi studi hanno notato un tasso di fallimento per ragioni tecniche tra l' 1 e l' 1,5 % che ha impedito l'interpretazione e reso necessari ulteriori esami.^{194,195}

Un trial clinico randomizzato ha paragonato l'incidenza a tre mesi di TEV sintomatica oggettivamente confermata in 2.098 pazienti ambulatoriali sintomatici consecutivi con un primo episodio di sospetta TVP dell'arto inferiore che avevano avuto un esame negativo dopo essere stati casualmente assegnati a uno dei seguenti due protocolli diagnostici:¹⁸²

- Ecocolordoppler dell'intero arto eseguito una volta sola, oppure
- Ecografia della vena femorale comune all'inguine e della vena poplitea fino ai suoi rami del polpaccio nella regione della fossa poplitea, più misurazione del D-dimero. I soggetti con un esame iniziale negativo e un D-dimero positivo venivano sottoposti a un secondo esame ecografico a una settimana o prima in caso di indicazione clinica (protocollo seriale 2-point CUS).¹⁸⁰

I soggetti negativi non venivano invece scoagulati. L'incidenza a 3 mesi di un episodio TEV sintomatico oggettivamente confermato per soggetti negative al protocollo dell'arto completo e quello seriale a 2-punti sono risultati equivalenti (1,2 vs 0,9% rispettivamente, con differenza osservata 0.3%, (95% IC 1.4-0.8).

Una meta-analisi successiva ha visionato sette studi in cui era presente un esame ecografico negativo dell'intero arto (CCUS), la terapia anticoagulante non è stata data, e almeno 90 giorni di follow up fossero presenti. Nei 4731 pazienti inclusi nello studio, il tasso di incidenza di TEV a 3 mesi è stato dello 0,57 % (95% IC 0.25-0.89).¹⁹⁶

Nonostante questi risultati siano positivi, bisogna notare che i pazienti studiati erano in gran parte ambulatoriali e con una bassa probabilità pre-test e che l'esito degli esami ecografici dipende sempre dall'esperienza dell'operatore.

Probabilità pre-test - L'ultrasonografia e il dosaggio del D-dimero per TVP sono più efficaci quando usati in combinazione con la valutazione della probabilità pre-test per TVP. Uno studio di 593 pazienti con sospetta TVP ha validato l'utilizzo del punteggio di Wells per stabilire la probabilità pre-test. 197 Una TVP è stata documentata rispettivamente nel 3, 17 e 75% dei pazienti con bassa, moderata, o alta probabilità pre-test.

Score di Wells - Benchè esistano altri sistemi di punteggio per determinare la probabilità pre-test di TVP, (ad es. lo score di Hamilton¹⁹⁸ e il Primary Care Rule (AMUSE score) proposto per l'utilizzo in pazienti di cure primarie,¹⁹⁹ lo score di Wells per TVP, ovvero i criteri di Wells per la diagnosi di TVP) sono di gran lunga i più utilizzati. Lo score di Wells è raccomandato dall'American Academy of Family Physicians e dall'American College of Physicians, anche se in alcuni studi si è visto che questo punteggio di probabilità pre-test è maggiormente valido per quei pazienti senza grandi comorbidità e senza una storia pregressa di trombosi o embolia.

Tabella 3 : Lo score di Wells per calcolare la probabilità di trombosi venosa profonda (versione in italiano).

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

Una revisione di 15 studi nei quali lo score di Wells veniva testato ha concluso quanto segue: ²⁰⁰

- I pazienti con una bassa probabilità pre-test presentavano un valore predittivo negativo medio per TVP del 96% (range: dall' 87 fino al 100%), dimostrando l'utilità del punteggio di Wells per escludere una TVP.
- Il valore predittivo negativo medio per TVP in pazienti con bassa probabilità pre-test veniva ulteriormente migliorato dalla presenza di un test negativo per D-dimero (valore medio 99 % , range: tra 96 e 100%).

- I valori predittivi positivi per TVP raramente eccedevano il 75 % per cento per pazienti con alta probabilità pre-test, indicando che questi criteri da soli non erano altrettanto utili per identificare i pazienti che presentavano una trombosi.

3. Trattamento della TVP

Gli obiettivi principali del trattamento della TVP sono prevenire e/o trattare le seguenti complicanze:

- Prevenire una ulteriore estensione del coagulo
- Prevenire un'embolia polmonare acuta
- Ridurre il rischio di una recidiva di TVP
- Rimuovere una massiccia trombosi ileofemorale con ischemia acuta dell'arto inferiore e/o gangrena venosa (cioè una phlegmasia cerulea dolens)
- Limitare l'insorgenza di complicanze tardive, quali la sindrome post-trombotica, l'insufficienza venosa cronica, e l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica.

Valutazione del rischio emorragico - prima di iniziare un trattamento bisogna sempre tenere in considerazione il rischio emorragico del paziente. Inoltre, in particolare nei pazienti oltre i 75 anni, bisogna tenere in considerazione quei fattori che possono influenzare l'emivita dell'anticoagulante somministrato (ad es l' insufficienza renale o la gravidanza). Nessuno score è stato validato per valutare il rischio emorragico nel caso di terapia anticoagulante in evento tromboembolico (a differenza ad esempio dello score HAS-BLED usato in caso di fibrillazione atriale), per cui la maggior parte dei clinici che in presenza di un rischio basso di sanguinamento a 3 mesi si debba somministrare un anticoagulante, in presenza di un rischio alto (maggiore del 13% per cento) non si debba invece somministrare. Per i casi intermedi, ogni scelta è personalizzata anche sulla base delle caratteristiche e delle preferenze dei pazienti, e del rapporto rischio/beneficio, che può modificarsi nel tempo. Ad esempio, considerato un periodo di 3 mesi i benefici del trattamento anticoagulante sono maggiore nel periodo iniziale piuttosto che in quello finale.

Terapia ambulatoriale o in regime di ricovero? – Un trattamento ambulatoriale può essere effettuato quando sono presenti le seguenti condizioni:

- Emodinamicamente stabile
- Basso rischio di sanguinamento
- Assenza di insufficienza renale
- Condizioni al domicilio che consentono l'amministrazione e il monitoraggio della terapia anticoagulante (ad es. un'adeguata assistenza, un buon contesto psicosociale, etc).

Il ricovero è invece necessario in questi casi:²⁰¹

- TVP imponente (ad es. TVP ileofemorale)
- Sintomi di embolia polmonare concomitanti
- Alto rischio di sanguinamento in terapia anticoagulante

Per decine di anni il cardine della terapia della TVP così come dell'EP è stato l'utilizzo di eparine non frazionate (ENF) o eparine a basso peso molecolare (EBPM) e gli antagonisti della vitamina K (Warfarin o Coumadin). Tuttavia, gli anticoagulanti ad azione diretta si sono rivelati sicuri ed efficaci, e sono stati recentemente inseriti nella X edizione del 2016 delle linee guida CHEST (American Academy of Chest Physicians).²⁰²

Il cardine del trattamento di un episodio di TVP è la terapia anticoagulante, in quanto appropriata per circa il 90% dei pazienti, non invasiva, con un buon rapporto rischio/beneficio e che si è dimostrato migliorare la mortalità e la morbilità. La maggior parte dei pazienti può essere trattata in regime ambulatoriale. Tuttavia, la terapia anticoagulante presenta anche dei problemi: mentre inibisce la propagazione del trombo, essa non lo rimuove, e presenta dei rischi tra cui quello emorragico. La maggior parte delle TVP evolvono comunque entro alcuni mesi fino a ricanalizzazione completa o parziale, con sviluppo di collaterali. Park e Byun osservano che futuri sviluppi in delle terapie anticoagulanti potranno portare a nuove formulazioni o nuovi modi di somministrazione: ad esempio, ipotizzano che una somministrazione transdermica potrà far superare alcuni problemi attualmente presenti, come l'effetto di primo passaggio, la breve emivita e biodisponibilità imprevedibile.

Tra il 2 e il 4% dei pazienti, la TVP progredisce comunque fino a embolia polmonare sintomatica. In caso di embolia polmonare, circa l'8% dei pazienti ha

una recidiva nonostante l'anticoagulazione. Inoltre la terapia anticoagulante, pur riducendo significativamente il rischio di recidiva di TEV, non riduce il rischio di sindrome post-trombotica, per la prevenzione della quale è invece necessaria la rimozione del trombo senza danneggiare le sottostanti valvole venose.

Terapia iniziale - Le ultime linee guida CHEST (American Accademy of Chest Physicians) del gennaio 2016 raccomandano l'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO, ad es. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban o Edoxaban) rispetto agli antagonisti della vitamina K per una durata di tre mesi per pazienti con TVP prossimale o EP liberi da neoplasia. Gli AVK rimangono come farmaco di seconda scelta per gli stessi pazienti. Una terapia anticoagulante parenterale dev'essere data prima di somministrare Dabigatran (inibitori diretti della trombina) ed Edoxaban, ma non è necessaria prima di Rivaroxaban e Apixaban (inibitori diretti del fattore Xa). In caso di utilizzo di derivati cumarinici (AVK) è necessaria la concomitante sovrapposizione con terapia anticoagulante parenterale per i primi 5 giorni.

Trial clinici hanno messo a confronto la terapia a lungo termine ("extension trials": sono stati valutati per ulteriori 6 fino a 36 mesi pazienti che avevano già ricevuto da 3 a 12 mesi di terapia anticoagulante) con NAO rispetto a placebo (RE-MEDY, RE-SONATE, EINSTEIN, AMPLIFY e AMPLIFY-EXT) hanno mostrato profili di sicurezza simili al placebo, e - nel caso di Dabigatran (studio RE-MEDY) - non inferiorità rispetto a Coumadin nella prevenzione di TEV. Lo studio EINSTEIN CHOICE ha dimostrato la superiorità di Rivaroxaban nei confronti di Aspirina nella prevenzione di una recidiva.

L'American Accademy of Family Physician, in un articolo ²⁰³ del marzo 2017, riflette correttamente sull'impatto economico di un utilizzo di NAO per una patologia epidemiologicamente così rilevante (il costo mensile negli Stati Uniti è stato valutato tra i 350 \$ e i 430 \$) oltre che sull'assenza (con alcune costose eccezioni) di agenti inattivanti in caso di sanguinamento, con relative incertezze in caso di gestione di un sanguinamento. I NAO hanno un'emivita più breve rispetto a Coumadin, per cui un'assunzione puntuale da parte dei pazienti per evitare complicanze trombotiche è fondamentale. Inoltre, poichè la loro escrezione è maggiormente dipendente dai reni rispetto a Coumadin, possono esserci difficoltà in caso di insufficienza renale o può essere necessario adattare la dose. Infine, per

la mancanza di dati sul loro utilizzo in caso di grandi obesi, gravidanza e neoplasia in atto, il loro utilizzo non è raccomandato in queste circostanze. Tuttavia è indiscutibile il vantaggio di avere a disposizione dal primo giorno una terapia orale senza necessità di sovrapporla con eparina sottocute (Rivaroxaban e Apixaban), come unica terapia, con poche interazioni farmacologiche e senza la necessità di continuo monitoraggio del PT.

La posologia raccomandata nello stadio iniziale, quando il rischio di recidiva è maggiore, è di 10 mg bid per Apixaban per la prima settimana e di 15 mg bid per Rivaroxaban. La dose di mantenimento è rispettivamente di 5 mg bid per Apixaban e di 20 mg in mono-somministrazione per Rivaroxaban.

In pazienti invece che presentano una neoplasia in atto (trombosi “associata a cancro”), e per le donne in gravidanza viene raccomandato l’utilizzo di EBPM rispetto AVK o ai NAO.

L’EBPM viene raccomandata anche in caso di TEV in corso a terapia con altro anticoagulante, e si raccomanda di incrementare il dosaggio del 25 o 30% se la recidiva avviene mentre si usa EBPM.

L’EBPM viene tipicamente somministrata sottocute in dosi standard basate sul peso (ad es. Enoxaparina 1,5 mg/kg sc una volta al giorno). L’EBPM si è rivelata più efficace e più sicura rispetto all’ENF, tuttavia per pazienti con severa compromissione renale (eGFR <30ml/min) è da preferirsi l’utilizzo di ENF con aggiustamento della posologia in base all’ aPTT. Anche nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento, emodinamicamente instabili o grandi obesi l’eparina non frazionata è da preferirsi. Per pazienti che ricevono eparina non frazionata (UFH), le linee guida CHEST suggeriscono che la conta piastrinica venga monitorata, per valutare l’eventuale sviluppo di trombocitopenia. Quando viene utilizzata eparina non frazionata, la dose dev’essere sufficiente per prolungare il tempo di tromplastina parziale attivata (aPTT) da 1,5 a 2,5 volte la media del valore controllo, oppure il limite superiore del normale range.

La frequenza del monitoraggio cambia a seconda della condizione clinica. La somministrazione di eparina dev’essere interrotta in caso di calo precipitoso o sostenuto della conta piastrinica, o nel caso di una conta piastrinica inferiore <100,000/microL. I pazienti ambulatoriali possono ricevere un bolo iniziale di ENF di 333 unità/Kg, poi 250 unità/Kg scogni 12 ore: questo dosaggio sembra non necessiti di aggiustamenti in base all’Aptt: un’indagine dei nomogrammi

adattati al peso corporeo disponibili supporta l'idea che essi rappresentano una strategia sicura ed economicamente efficiente per la posologia dell'eparina non frazionata in diversi setting clinici (tabella 4).

Tabella 4: Esempio di nomogramma adattato al peso corporeo per la somministrazione di eparina.

**WEIGHT-ADJUSTED HEPARIN NOMOGRAM
(Laboratory aPTT Monitoring)**

Initial Bolus 70 U/kg *
Initial Infusion 15 U/kg/hr +

GOAL OF THERAPY = aPTT of 51-80 seconds

| aPTT | Repeat Bolus | Stop Infusion | Rate Change | Repeat aPTT |
|---------------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| <35 sec | *70 U/kg | 0 min | ↑4 U/kg/hr | 6 hours |
| 35-50 sec | **35 U/kg | 0 min | ↑3 U/kg/hr | 6 hours |
| 51-80 sec Target | 0 | 0 min | No change | 6 hours |
| 81-100 sec | 0 | 0 min | ↓3 U/kg/hr | 6 hours |
| >100 sec | 0 | 30 min | ↓4 U/kg/hr | 6 hours |

HEPARIN CONCENTRATION 50 UNITS/cc

* Maximum Bolus 10,000 U
+ Maximum Infusion 2,000 U/hr

** Maximum Bolus 5,000 U
↑ (increase) ↓ (decrease)

- Il trattamento con eparina a basso peso molecolare, fondaparinux, o eparina non frazionata dev'essere continuato per almeno 5 giorni e in contemporanea a queste si deve sovrapporre una terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K per almeno 4 o 5 giorni.
- Per la maggior parte dei pazienti, il coumadin o altro derivato cumarinico deve essere introdotto simultaneamente con l'eparina, con una posologia iniziale di circa 5 mg al giorno per os. Nei pazienti anziani e in quelli ad alto rischio

emorragico, denutriti, debilitati o con scompenso cardiaco o insufficienza epatica, la dose iniziale dev'essere ridotta. L'eparina può essere discontinuata al quinto o sesto giorno se l'INR si trova in range terapeutico per due giorni consecutivi.

- La terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K deve portare ad un allungamento dell'INR con un target ideale di 2.5 (range: tra 2.0 e 3.0). Se sono presenti controindicazioni all'utilizzo di tali farmaci, si può intraprendere una terapia a lungo termine con eparina non frazionata a dose adattata in base all'aPTT, eparina a basso peso molecolare o fondaparinux.

- Fondaparinux, un inibitore selettivo parenterale del fattore Xa, può essere usato come alternativo a EBPM o ENF per il trattamento iniziale di TVP. La posologia è di 7,5 mg sc die (10 mg per pazienti oltre i 100 Kg e 50 mg per pazienti sotto i 50 Kg). Offre il vantaggio di un dosaggio fisso ed ha meno probabilità di causare trombocitopenia.

- L'utilizzo di agenti trombolitici, trombectomia chirurgica, o trombectomia meccanica percutanea nel trattamento di tromboembolismo venoso dev'essere considerato caso per caso. Pazienti con embolismo polmonare emodinamicamente instabile o con una trombosi ileofemorale imponente (cioè, phlegmasia cerulea dolens), e che presentano un basso rischio emorragico, sono i candidati più idonei per tali trattamenti. In passato la trombolisi sistemica endovenosa era maggiormente utilizzata, tuttavia è stata abbandonata per il maggiore rischio emorragico e scarsi benefici nella prevenzione di sindrome post-trombotica.

- Il posizionamento di un filtro cavale inferiore è raccomandato quando sussiste una controindicazione alla terapia anticoagulante, o quando questa è risultata fallimentare, in pazienti ad alto rischio di trombosi venosa prossimale o embolia polmonare. Viene anche raccomandato in pazienti con TVP ricorrente nonostante adeguata terapia anticoagulante, con embolismo polmonare cronico ricorrente con ipertensione polmonare, e in concomitanza con l'intervento di embolectomia o trombo-endo-arteriectomia.

Durata del trattamento - La durata del trattamento può variare a seconda del setting clinico e anche le preferenze del paziente:

- Per pazienti con un primo episodio di TEV nel contesto di un fattore di rischio limitato nel tempo (ad es. un trauma o un intervento chirurgico) la durata del trattamento dovrebbe essere di tre mesi.

- I pazienti con un primo episodio idiopatico di TEV dovrebbero essere trattati per minimo tre mesi, in seguito ai quali ogni paziente dovrebbe essere valutato in base al rapporto rischio/beneficio di una terapia prolungata.
- Una durata indefinita della terapia, senza necessità di cambiare il farmaco anticoagulante, viene preferita per pazienti con un primo episodio idiopatico di TVP prossimale che presentano maggiore preoccupazione per una eventuale ricorrenza e relativamente a loro agio con la prospettiva di ricevere una terapia anticoagulante a lungo termine. Nei pazienti con un secondo episodio di TEV idiopatico, la durata del trattamento dev'essere indefinita se il rischio di sanguinamento è basso o moderato, di 3 mesi se invece si tratta di pazienti ad alto rischio di sanguinamento.
- Nei pazienti con un primo episodio di TVP distale, idiopatica o meno, la letteratura sembra mostrare che tre mesi di terapia anticoagulante siano sufficienti. Tuttavia l'ACCP raccomanda in assenza di grossi sintomi o rischio di estensione, di astenersi dalla terapia anticoagulante e preferire invece la ripetizione di indagini diagnostiche per immagini per le prime due settimane, tenendo conto del consenso informato dei singoli pazienti. Se il trombo non si è esteso entro le prime due settimane l'ACCP raccomanda di non somministrare terapia anticoagulante. Raccomanda invece di prescriberla se il trombo dovesse estendersi a livello distale o prossimale.
- La maggior parte dei pazienti con una neoplasia attiva richiedono invece una anticoagulazione di durata indefinita, o fino a quando la neoplasia non si risolve.
Aspirina - Nei pazienti in cui è posta indicazione di una durata di trattamento indefinita e che decidono di interrompere la terapia, le linee guida CHEST e l'American Academy of Family Physicians affermano che è preferibile l'assunzione di aspirina, piuttosto che nessuna terapia, se non sussistono controindicazioni alla sua assunzione. Poiché l'aspirina ha un'efficacia di gran lunga inferiore nel prevenire un episodio di TEV, non può essere considerata un'alternativa ragionevole alla terapia anticoagulante.
Altre misure mediche - in generale, una volta che il paziente è scoagulato e i sintomi sono sotto controllo, la ripresa della deambulazione dovrebbe essere incoraggiata quanto prima. Inoltre, nei periodi di immobilità, è utile mantenere l'arto sollevato. L'utilizzo di FANS per il controllo dei sintomi dovrebbe durare al massimo 3-5 giorni, perchè il loro effetto antiaggregante aumenta il rischio di

sanguinamento. L'utilizzo di calze elastiche a compressione graduata, pur non associata a danno, non ha mostrato chiari benefici per la prevenzione della sindrome post trombotica, anche se ulteriori studi sono necessari per stabilirne il valore. Le ultime linee guida ACCP del gennaio 2016 - a differenza delle precedenti- non ne raccomanda l'utilizzo per la prevenzione di questa sindrome, caratterizzata da gonfiore, dolore e discromie cutanee dell'arto fino all'ulcera venosa. Circa la metà dei pazienti presentano questa complicanza. Le calze elastiche mostrano comunque una certa efficacia nella riduzione dei sintomi e nella prevenzione delle recidive. Se si decide di consigliare l'uso di queste calze, è importante che esse vengano indossate dopo l'inizio della terapia anticoagulante, per evitare il rischio embolico da parte di un trombo neoformato all'arto inferiore. Le calze andrebbero indossate per 2 anni, sostituite ogni 6 mesi, e possono richiedere una revisione di taglia una volta che il gonfiore si è ridotto.

Riassumendo, l'American Academy of Family Physicians raccomanda per l'approccio diagnostico a una TVP dell'estremità inferiore la valutazione iniziale tramite un metodo di probabilità clinica (punteggio di Wells) insieme con una misurazione del D-dimero ad alta sensibilità.^{204,205} Questo sistema si è mostrato particolarmente efficace di fronte a un primo episodio di TEV, pazienti relativamente giovani, senza gravi comorbidità e con un recente esordio dei sintomi: tutte condizioni che si trovano maggiormente nei pazienti ambulatoriali e quindi nel contesto di applicazione della medicina di famiglia. Un approccio diagnostico proposto dall'American Academy of Family Physicians è il seguente:

205

- In pazienti selezionati con una bassa probabilità pre-test di DVT secondo il punteggio di Wells, non è necessario compiere ulteriori accertamenti diagnostici a meno che il D-dimero non risulti positivo o non disponibile.
- Una valutazione ecografica è raccomandata per pazienti con probabilità pre-test secondo lo score di Wells intermedia o elevata. La ripetizione, al giorno 7, dell'esame ecografico o una venografia può essere necessaria per pazienti con sospetto di trombosi distale e un esame iniziale negativo.

Nella maggior parte dei casi, l'ecografia compressiva o CUS è l'indagine non invasiva di prima scelta per la diagnosi in un sospetto di TVP. Se non disponibile, la pletismografia a impedenza con studi seriati (cioè ripetendola eventualmente al giorno 7) è un'alternativa accettabile. Un'importante eccezione è che la

pletismografia ad impedenza è da preferire in caso di possibile TVP ricorrente, in quanto si normalizza più velocemente dopo un precedente episodio di TVP²⁰⁶ rispetto alla CUS.²⁰⁷ Tuttavia pur essendo una procedura poco costosa è al momento meno diffusa dell'ecografia, e presenta dei limiti. La risonanza magnetica potrebbe eventualmente rimpiazzare il ruolo dell'impedenzometria in questa circostanza poiché la concentrazione di metaemoglobina dentro al trombo aumenta col tempo; di conseguenza le caratteristiche alterazioni del segnale permettono una stima dell'età del trombo.²⁰⁸

Un esame positivo non invasivo in pazienti con un primo episodio di TVP stabilisce la diagnosi, con un valore predittivo positivo per CUS di 94% (95% CI 87-98%) e per la pletismografia ad impedenza dell' 83% (95% CI 75-90 %). Se l'esame iniziale è negativo e il sospetto clinico di TVP è alto, l'esame dev'essere ripetuto tra il quinto e il settimo giorno.^{209,210} La venografia con mezzo di contrasto è riservata al momento solo ai casi in cui una procedura non invasiva non è possibile o quando i risultati sono equivoci.

La somministrazione di una terapia anticoagulante in regime ambulatoriale può essere presa in considerazione qualora i pazienti siano emodinamicamente stabili, con basso rischio di sanguinamento, non abbiano insufficienza renale, e siano in grado di gestire a domicilio la terapia anticoagulante. Non è invece appropriato mantenere i pazienti in regime ambulatoriale in caso di TVP imponente (ad es. TVP ileofemorale), compresenza di embolia polmonare, alto rischio di sanguinamento, gravi comorbidità, o altre circostanze che richiedano un ricovero. Solo una minoranza dei pazienti con sospetto di TVP presentano realmente questa condizione: questo dimostra l'importanza di usare algoritmi convalidati per la diagnosi, insieme a test oggettivi. Facendo affidamento per la diagnosi solamente sui segni clinici, gran parte dei pazienti riceverebbero una terapia anticoagulante su base empirica in modo non necessario e potenzialmente dannoso.

4. Analisi dei dati personali

Mediante un'analisi di tipo retrospettivo sono stati raccolti i dati dei pazienti del Pronto Soccorso dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo sottoposti a uno studio ecografico per sospetto di TVP in un periodo di riferimento di un anno (dal 01/01/2016 al 31/12/2016), per un totale di 537 pazienti.

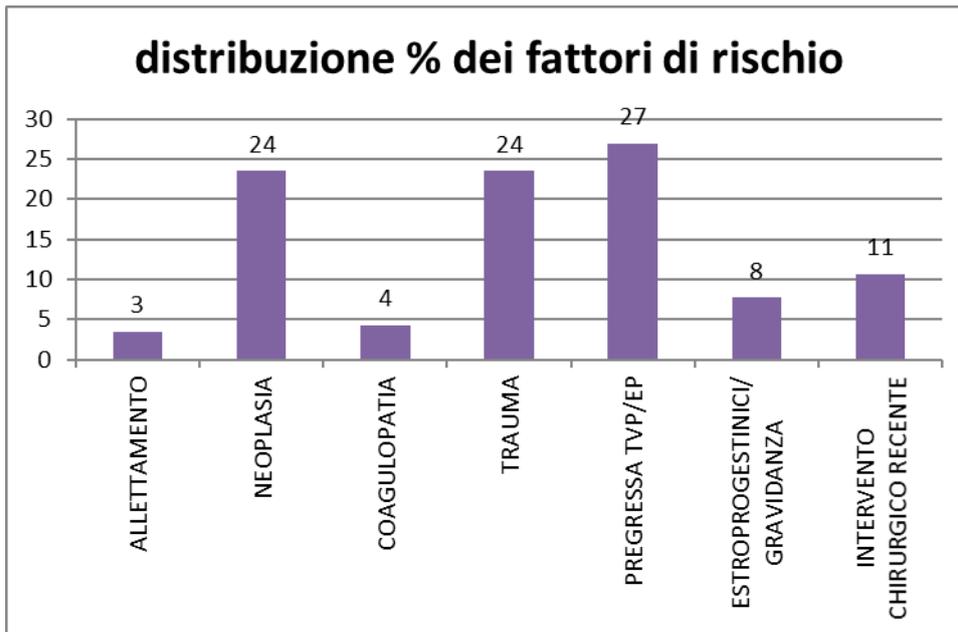
La popolazione campione è risultata costituita da 253 maschi (47%) e 284 femmine (53%), di età media pari a 62 anni (61.7 ± 18.8).

Per ogni paziente è stata indagata l'eventuale presenza di fattori di rischio protrombotici mediante la revisione dei dati raccolti in anamnesi da parte dei Medici del Pronto Soccorso. In questo modo sono stati individuati 234 fattori di rischio riferibili a 216 pazienti, ovvero il 40% del totale. Di questi 16 i pazienti presentavano la compresenza di due fattori di rischio e solo uno presentava contemporaneamente tre fattori di rischio.

I fattori di rischio così individuati sono stati suddivisi in 6 categorie: recente allettamento, neoplasia attiva o anamnesticca, coagulopatia ereditaria o acquisita, recente trauma a carico degli arti inferiori, storia di tromboembolismo venoso (TEP o TVP), terapia estroprogestinica/gravidanza/puerperio, recente intervento chirurgico.

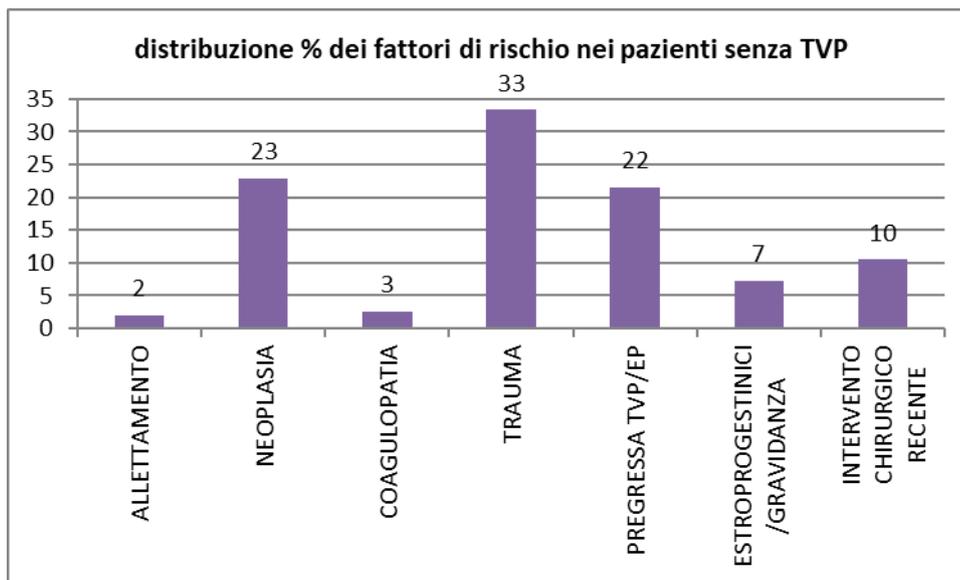
Fra i 216 pazienti che presentavano un fattore di rischio si è visto che il 27% aveva una storia di tromboembolismo venoso in anamnesi, il 24% un recente trauma a carico degli arti inferiori, un altro 24% presentava neoplasia attiva o anamnesticca, mentre risultavano meno rappresentati i restanti fattori di rischio (vedi tabella)

Tabella 5. La distribuzione dei fattori di rischio.



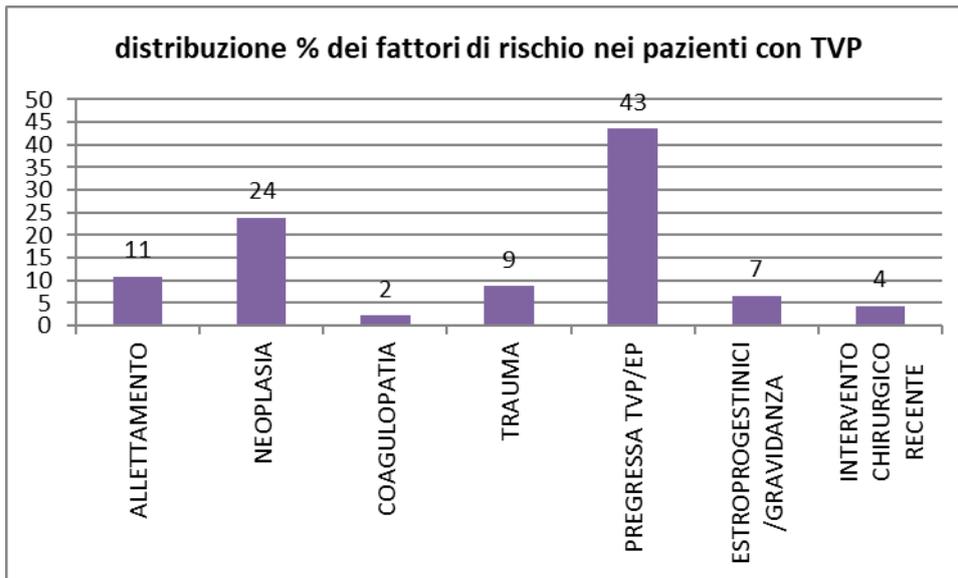
E' stata condotta un'ulteriore analisi suddividendo il campione analizzato in due sottogruppi: pazienti con riscontro di TVP all'ecocolordoppler eseguito da parte del Radiologo di guardia in Pronto Soccorso e pazienti per cui tale esame era risultato negativo. Sono stati così riscontrati 450 pazienti senza TVP (84%) e 87 con TVP (16%). Dei pazienti senza TVP il 64% non presentava fattori di rischio, mentre nel restante 36% si è potuta rilevare nel 33% dei casi anamnesi positiva per un trauma recente a carico degli arti inferiori, nel 23% dei casi storia di neoplasia attiva o anamnestica e nel 22% dei casi storia di tromboembolismo venoso (vedi tabella 6)

Tabella 6: distribuzione dei fattori di rischio nei pazienti senza TVP.



Degli 87 pazienti con TVP il 40% non presentava fattori di rischio, mentre nel 60% restante il 43% presentava storia di tromboembolismo venoso, il 24% neoplasia attiva o anamnestica e in percentuale minore erano presenti i restanti fattori di rischio.

Tabella 7: distribuzione dei fattori di rischio nei pazienti con TVP.

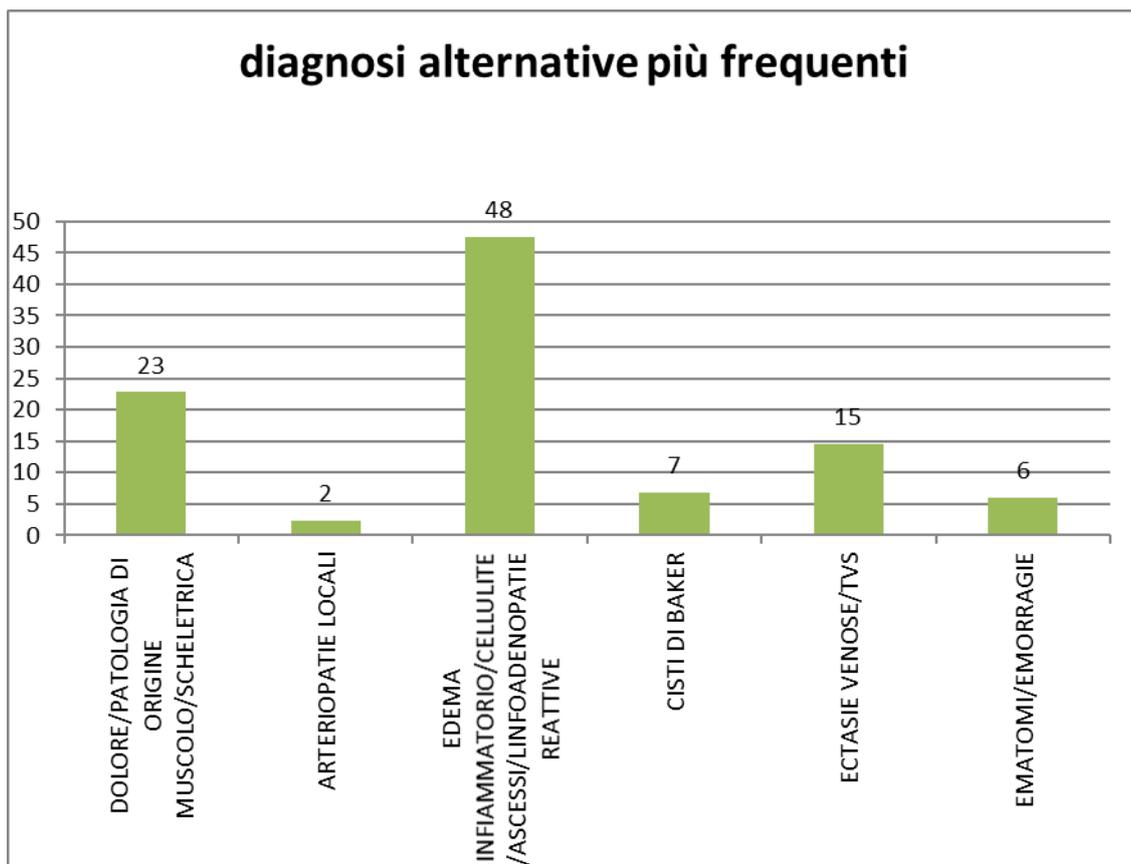


Confrontando la distribuzione dei fattori di rischio nei 2 gruppi di pazienti mediante analisi di tipo chi quadrato la differenza di frequenza relativa ad ogni fattore di rischio è risultata statisticamente significativa ($p < 0.05$).

E' stato inoltre analizzato il dato relativo all'esecuzione di ecografia con metodica CUS a due punti da parte dei Medici di Pronto Soccorso e si è visto che solo nel 7% dei casi tale esame è stato effettuato. Prendendo in considerazione i casi in cui è stata fatta la CUS (40 pazienti) e utilizzando come test di riferimento l'ecocolordoppler venoso si ottiene che la CUS ha una sensibilità pari a 81% e una specificità pari a 87.5% (avendo preso in considerazione i casi dubbi alla CUS come positivi).

Un altro dato preso in esame riguarda la possibile diagnosi alternativa per quei pazienti che non presentavano ecocolordoppler positivo per TVP. Dei 450 pazienti che non hanno TVP in 366 casi è stata posta una diagnosi alternativa. Di questi 15 hanno diagnosi rare e non frequenti nella nostra casistica (es: generica di dolore, astenia, embolia polmonare, ecc). I restanti 351 hanno una diagnosi inquadrabile in 6 categorie principali: dolore o patologia di origine muscolo-scheletrica, arteriopatia, edema su base infiammatoria/cellulite/ascesso/linfadenopatia, cisti di Baker, ectasie venose o TVS, ematomi o emorragie. La distribuzione di frequenza è rappresentata nella tabella 8.

Tabella 8: Diagnosi alternative più frequenti in assenza di TVP



In base all'analisi dei dati presentati sono state tratte alcune conclusioni preliminari, che andrebbero senz'altro validate su un più ampio campione di pazienti e, possibilmente, mediante uno studio di tipo prospettico.

Innanzitutto appare evidente come, nonostante l'ampia letteratura a disposizione riguardo l'accuratezza dell'esame CUS eseguito da personale medico non specialista in Radiologia, tale metodica non risulti ancora diffusa nell'esecuzione e come molto spesso sia pertanto necessario ricorrere ad un esame di secondo livello come l'ecocolordoppler venoso.

In base alla casistica presentata inoltre i livelli di specificità e sensibilità della CUS appaiono inferiori rispetto a quanto dimostrato in letteratura, verosimilmente in base all'esiguità del campione di soggetti sul quale tale esame è stato effettuato, ma non si può escludere che tali dati possano derivare anche da una scarsa competenza e confidenza del personale medico del Pronto Soccorso nell'eseguire tale esame. Abbiamo inoltre verificato quanti pazienti nel corso dell'anno di riferimento del nostro campione siano stati sottoposti a CUS da parte dei Medici di Pronto Soccorso ottenendo un totale di 146 pazienti. Si può pertanto concludere che, oltre ai 40 pazienti che rientrano nella nostra casistica e che sono stati

sottoposti successivamente a ecocolordoppler venoso presso la Radiologia di PS, vi sono altri 106 pazienti per i quali è stata ritenuta sufficiente l'indagine CUS ai fini della dimissione dal Pronto Soccorso. Per tali pazienti non è stato possibile verificare, con gli elementi a nostra disposizione, i dati di sensibilità e specificità della CUS e non si può pertanto escludere che, aggiungendo alla nostra analisi i suddetti dati mancanti, i risultati relativi all'accuratezza dell'esame CUS non vadano ad avvicinarsi a quanto dimostrato in letteratura. Tale analisi sarebbe infatti possibile solo mediante uno studio prospettico di tipo caso controllo.

E' inoltre evidente come nella maggioranza dei casi i pazienti sottoposti a ecocolordoppler venoso non presentassero TVP, bensì una diagnosi alternativa. Le diagnosi alternative più frequenti sono rappresentate dalle patologie di tipo infiammatorio dell'arto inferiore, dalle patologie muscolo-scheletriche e dalle flebopatie diverse dalla TVP (TVS o ectasie venose). Sebbene quest'ultima categoria di pazienti possa beneficiare di un accertamento strumentale affinché venga posta la diagnosi, le prime due categorie sopracitate sono rappresentate da patologie la cui diagnosi può essere posta mediante un accurato esame obiettivo associato ad una anamnesi mirata.

Risulta inoltre evidente come, dall'analisi dei nostri dati, la distribuzione dei fattori di rischio non sia sovrapponibile fra i due gruppi di pazienti con o senza TVP e come non tutti i fattori di rischio abbiano lo stesso peso. Nonostante l'analisi dei fattori di rischio sia corretta dal punto di vista statistico solo mediante studi di tipo prospettico, i nostri dati suggeriscono come la presenza di anamnesi positiva per tromboembolismo venoso o neoplasia sia da tenere in alta considerazione se si sospetta la presenza di TVP, mentre la presenza di un trauma recente a carico degli arti inferiori sembra correlarsi maggiormente con diagnosi alternative alla TVP. Qualora non sia possibile porre un'ipotesi diagnostica alternativa mediante il solo approccio clinico, la presenza di questi fattori di rischio, ancor più se associata all'esecuzione di CUS, potrebbe consentire di porre diagnosi di TVP o escluderne la presenza senza dover ricorrere ad indagini di secondo livello.

5. Discussione: ecografi come nuovo stetoscopio

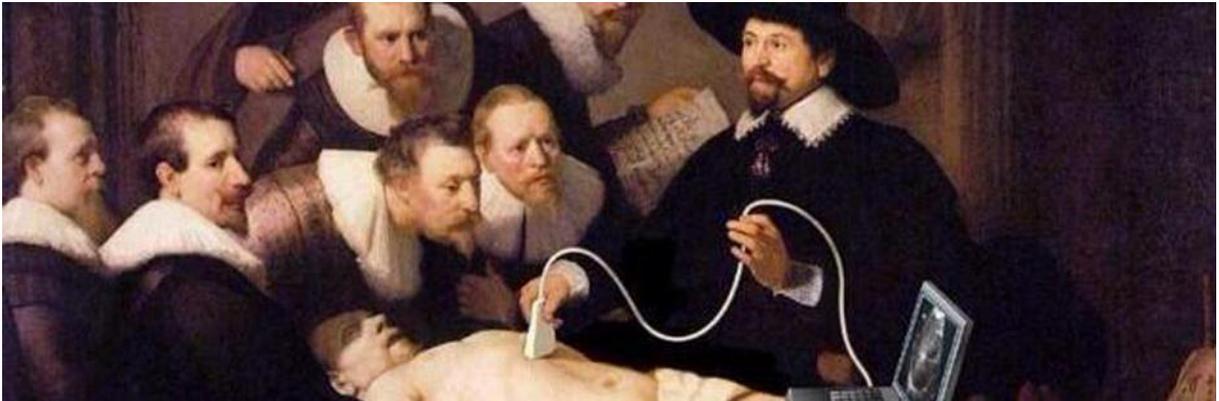


Figura 9. Una rivisitazione del celebre dipinto “Lezioni di anatomia del dottor Tulp” di Rembrandt.

I cardini della pratica medica sono sempre stati quelli della semeiotica classica: ispezione, palpazione, percussione e auscultazione. I medici erano soliti affinare queste 4 abilità con livelli di accuratezza altissimi, tanto da essere stati paragonati agli artisti nella loro capacità di osservare il corpo umano sano o malato. Quando la dissezione dei cadaveri era proibita per motivi religiosi, i medici e gli artisti erano gli unici a procurarseli illegalmente per esaminarli. Spesso si lamenta come la medicina moderna si affidi in modo crescente alla tecnologia, e come questo abbia portato da un lato a risultati fino a poco tempo fa impensabili, ma dall'altro alla perdita di quel rapporto umano unico tra il medico e il paziente. Questo ha contribuito nel tempo al prestigio della professione del medico e alla fiducia dei pazienti nelle sue capacità, piuttosto che nella macchina e nella tecnologia..

Fino al 1816 i medici per auscultare i pazienti appoggiavano l'orecchio al petto. La leggenda vuole che il parigino René Théophile Hyacinthe Laënnec dovesse prendersi cura di una donna apparentemente incinta, con grandi seni e problemi di cuore. Sentendosi a disagio nell'appoggiarsi sopra la donna, Laënnec pensò bene di formare un tubo con 24 fogli di carta, per scoprire che non solo riusciva ad auscultare il cuore della donna, ma il suono giungeva molto più chiaro che non con il vecchio sistema. Un'altra versione dei fatti suggerisce che sia stata la scarsa igiene del XIX secolo a tenere Laënnec non troppo vicino ai suoi pazienti e a escogitare le cylindre. In ogni caso, René Laënnec nei giorni seguenti costruì un

cilindro di legno con un buco in mezzo, inventando così il primo stetoscopio. Successivi sviluppi hanno portato alla creazione entro la metà dell'800 di uno strumento flessibile e in seguito binaurale, che è rimasto lo standard in uso fino a oggi. Lo storico della medicina Jacalyn Duffin attribuisce allo stetoscopio il merito di avere aiutato la trasformazione dell'idea di malattia da un insieme di sintomi a un problema con delle basi anatomiche anche in assenza di sintomi. Questo è stato possibile in quanto lo stetoscopio è stato il primo strumento non invasivo a consentire l'esplorazione dell'anatomia interna.

Rappaport e Sprague progettarono un nuovo stetoscopio negli anni 40, che divenne a lungo lo standard di paragone per tutti gli altri stetoscopi, che consisteva in due lati, uno per il sistema respiratorio e uno per il sistema cardiovascolare. Piccole modifiche vennero successivamente apportate fino a quando, negli anni 60, David Littmann, un professore alla facoltà di medicina di Harvard, creò un nuovo stetoscopio che era più leggero e aveva una migliore acustica dei modelli precedenti. Dalla fine degli anni 90 esistono stetoscopi elettronici con una varietà di funzioni che trovano impiego anche in telemedicina.

Il suffisso "scopio" nel termine stetoscopio deriva del verbo greco per "guardare" (mentre "steto" sta per "petto"), eppure con lo stetoscopio tutt'al più si riesce a sentire: cuore, polmoni, intestino, vasi. Questo strumento, immancabile nella borsa e nell'iconografia stesso del medico, viene sempre meno usato, a favore di strumenti più raffinati. Gli stessi cardiologi, fino a poco tempo fa i veri cultori dell'auscultazione, stanno progressivamente abbandonando lo stetoscopio, potendosi avvalere di altri strumenti più raffinati, tra cui l'ecocardiografia. Gli ecografi, sempre più piccoli e accurati, stanno lentamente guadagnando spazio come strumento per migliorare l'efficienza della diagnosi e, in molti casi, per diventare una vera e propria estensione dell'esame obiettivo.

L'utilizzo di ecografi al letto del paziente (point-of-care ultrasound, o POCUS), in alcuni casi utilizzando veri e propri ecografi portatili, si sta affermando sempre di più come valido strumento per integrare l'anamnesi e l'esame obiettivo con una valutazione mirata del paziente e guidata da un sospetto clinico. L'utilizzo di questa metodica da parte dei medici d'urgenza e dei medici di cure primarie è stato oggetto di diversi studi.

In uno studio, due studenti di medicina del primo anno degli Stati Uniti hanno ricevuto 4 ore di lezione e 14 ore di training pratico con un ecografo portatile. In

seguito, è stata paragonata la loro valutazione di 61 pazienti cardiologici rispetto a quella effettuata da 5 cardiologi dell'American Board of Cardiology con a disposizione uno stetoscopio e l'esame obiettivo: il risultato è stato che i due studenti hanno individuato il 75% delle patologie contro il 49% individuato dai cardiologi. Un recente studio su 250 pazienti del dottor Sanjiv Kaul, direttore del Dipartimento di medicina cardiovascolare all' Oregon Health & Science University a Portland, ha testato sia l'accuratezza dell'ecografo portatile rispetto all'esame obiettivo standard sia il suo potenziale impatto sui costi economici.²²² L'ecografo portatile non solo si è rivelato quasi altrettanto preciso quanto l'ecocardiogramma standard e molto più preciso della visita cardiologica da sola nell'identificare anomalie, ma ha mostrato anche un rilevante risparmio in termini di ulteriori costi diagnostici.

In un altro esperimento, dieci studenti di medicina del secondo anno hanno usato un ecografo portatile per misurare le dimensioni del fegato di sei pazienti gastroenterologici. Quattro internisti dell'American Board of Internal Medicine hanno effettuato la misurazione del fegato negli stessi sei pazienti usando solo l'esame obiettivo: il risultato è stato che le misurazioni da parte degli studenti sono state significativamente più accurate per ogni singolo paziente.²¹⁴

Per quanto riguarda studi analoghi sulla TVP:²¹⁵⁻²¹⁸

- In uno studio, dopo un breve training di circa 10 minuti sull'utilizzo di tali strumenti in due punti specifici (vena femorale comune e vena poplitea), un totale di 47 medici hanno eseguito 199 CUS in questi due punti (2-point CUS) in reparti di medicina d'emergenza. Quando paragonati con gli esami ecografici eseguiti da radiologi, la sensibilità e specificità di questi esami erano rispettivamente del 100 e 99 %.²¹⁹ Ulteriori studi sono necessari per sviluppare un protocollo standard per l'utilizzo di questa metodica da parte del medico d'emergenza.
- Una meta-analisi italiana di 16 studi che hanno coinvolto 2379 pazienti ha valutato l'accuratezza di un esame ultrasonografico eseguito dal medico d'emergenza (EPPU) per la diagnosi di TVP al letto del paziente paragonata a all'esame color Doppler (duplex) eseguita nel reparto di radiologia o con l'angiografia. La sensibilità e specificità della EPPU si è rivelata essere rispettivamente del 96 e 97% rispettivamente,²²¹ giustificando la necessità di ulteriori studi prospettici per confermare l'utilità di questa metodica.

Un ulteriore smacco venne da uno studio ²¹¹ di Lancet del 1972, il quale individuò la presenza di batteri (tra cui molti resistenti) nel 100% degli stetoscopi analizzati, provenienti da diversi reparti di un grande ospedale universitario londinese. Nonostante la raccomandazione di disinfettare gli stetoscopi, uno studio simile di oltre 40 anni dopo scoprì che poco era cambiato. ²¹²

Ovviamente, perchè l'utilizzo dell'ecografo raggiunga obiettivi soddisfacenti, è necessario che il medico che lo utilizza abbia abbastanza esperienza e sicurezza nel suo utilizzo, in quanto c'è la possibilità che un medico non esperto sia tentato di richiedere un numero maggiore di esami non necessari, che non richiederebbe dopo un semplice esame obiettivo, anche per motivi medico legali. Nonostante esistano esempi in cui si cerca di includere l'ecografia nella pratica clinica del medico, molti medici sono ancora oggi frenati dalla curva di apprendimento necessaria per questa metodica e dai costi associati al suo utilizzo (formazione, ecografo e sonde, assicurazione professionale). Nonostante l'ecografia, a partire dalla sua introduzione negli anni 70 e poi coll'avvento del Doppler, sia ormai considerato l'esame diagnostico di primo livello in una serie di affezioni, già nel 1998 l'Organizzazione Mondiale della Sanità rifletteva su alcuni rischi inerenti una sua diffusione. Il fatto che non sia stato ancora riconosciuto alcun effetto biologico avverso degli ultrasuoni sui pazienti o sull'operatore, ha fatto sì che quasi in nessun paese del mondo esista una regolamentazione sul possesso dell'ecografo, a differenza di altri strumenti diagnostici. Questo aspetto, unito alla sua caratteristica transdisciplinare, al fatto che non sia monopolio di una determinata specialità medica e alla non uniformità del training, può agevolare un utilizzo in da parte di mani non esperte. In alcuni paesi (ad es. Stati Uniti) esistono delle figure professionali il cui compito è eseguire l'acquisizione di immagini ecografiche, le quali poi vengono lette separatamente da un medico (medical sonographers). In Italia, questa figura professionale non esiste e l'acquisizione delle immagini e la loro interpretazione vengono eseguite in simultanea da un medico. L'OMS raccomanda 6 mesi di addestramento a tempo pieno e un certo numero di esami per ogni apparato (ad es. 250 ecografie addominali e 25 ecografie del collo), ma riflette sul fatto che il numero di esami e la lunghezza del training in sé non siano garanzia di un'adeguata preparazione. Come per il resto della medicina, infatti, anche per quanto riguarda l'ecografia, è molto più

importante come l'addestramento viene compiuto e come l'autonomia diagnostica viene verificata, piuttosto che un mero rendiconto numerico.

Gestione efficiente delle risorse economiche: L'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Internazionale (OCSE in italiano, OECD in inglese) ha prodotto un importante documento nel 2017 su come affrontare il problema degli sprechi nella sanità nei paesi più sviluppati.²²⁵ E' interessante come un maggiore ruolo e maggiori investimenti nella medicina di famiglia e le cure primarie in generale (di cui la medicina di famiglia costituisce il fondamento in tutto il mondo) siano al centro delle riflessioni e delle attenzioni dell'OCSE quando essa cerca di individuare le possibili soluzioni al complesso problema della sostenibilità dei sistemi sanitari. I punti individuati dal gruppo di studio OCSE riguardano: la ancora scarsa penetrazione dei farmaci generici, la necessità di un'opera notevole di sburocratizzazione e l'adozione Health Technology Assesment (HTA), un approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia, attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale-organizzativo. Oltre agli aspetti suddetti è necessario, nell'ottica di un miglioramento dell'utilizzo delle risorse del sistema sanitario nazionale, prendere in considerazione l'abuso dei servizi di emergenza, che porta l'OCSE ad affermare che una proporzione sostanziale delle visite nei reparti d'emergenza è inappropriata. I punti principali riguardo a questo sono:

- Condizioni come il diabete mellito, la BPCO, lo scompenso cardiaco, e l'asma dovrebbero essere gestite nell'ambito delle cure primarie, perchè questa si è dimostrata in diversi paesi la strategia più efficiente dal punto dei vista dei costi (Longmann et al. 2015), e con il potenziale di ridurre un dispendioso ricorso a strutture di tipo ospedaliero. In particolare secondo l'OCSE in Italia e Francia sono inappropriate il 20% degli accessi in strutture d'emergenza, il 12% negli Stati Uniti e Regno Unito, il 25% in Canada, il 30% in Australia e il 56% Belgio. Negli Stati Uniti si stima che il costo delle visite inappropriate in reparti di emergenza sia pari a circa 38 miliardi di dollari per anno.
- Esiste il problema della difficoltà di accesso a servizi di Cure Primarie, ad esempio per mancanza di possibilità ad accedere allo stesso tipo di servizio al di

fuori di orari d'apertura o alle code (Berchet e Nader 2016), ma esiste anche il problema della qualità del servizio offerto: la mancata aderenza alle linee guida da parte dei medici di Cure Primarie è infatti motivo di complicazioni ed ospedalizzazione, in particolar modo per quanto riguarda le patologie croniche (Freund et al 2016). Il consiglio dell'OCSE è quello di investire nelle Cure Primarie e potenziarle. Viene citato l'esempio di alcuni Paesi come l'Olanda, Svizzera e il Canada, nei quali con modalità diverse sono stati creati dipartimenti di Cure Primarie dentro il PS per casi non urgenti. Secondo lo studio OCSE una proporzione compresa tra il 12% e il 56% degli interventi in dipartimenti di emergenza sarebbero più adeguatamente trattati in un altro setting (ad es. Cure Primarie).

Per quanto riguarda la situazione italiana - alla luce della situazione nei paesi OCSE e delle raccomandazioni internazionali - in merito all'opera in corso di revisione delle Cure Primarie, è utile considerare:

- L'orario di apertura limitato degli ambulatori.
- La scarsissima presenza di personale di supporto (amministrativo o infermieristico, quasi sempre per motivi economici), e in generale l'isolamento in cui ancora oggi il medico di famiglia lavora (nonostante le auspicate Associazioni Funzionali Territoriali di cui si parla da molti anni), isolamento che è in diversi studi è risultato ridurre la qualità delle prestazioni offerte e aumentare il burn-out dei medici.²²⁶
- Gli sforzi insufficienti verso la riduzione della burocrazia da parte della autorità competenti, sulla quale il medico da solo non ha possibilità d'intervenire.
- La rudimentale strumentazione informatica di cui si dispone, nonostante i progressi della tecnologia, in merito alla documentazione sanitaria elettronica (consideriamo ad esempio la difficoltà o impossibilità di accesso alle informazioni sanitarie dei pazienti provenienti da strutture diverse o ambulatori diversi) e alle altre potenzialità che potrebbe offrire (es. la prenotazione di esami in tempo reale).
- I limiti imposti dalla necessità di un Piano Terapeutico specialistico per alcune formulazioni terapeutiche, che in molti casi rappresentano un unicum internazionale (ad es. gli anticoagulanti diretti, i nuovi farmaci per il diabete).

- La scarsa possibilità di eseguire esami o semplici procedure (ad es. ECG, monitoraggio ECG e pressorio, spirometria, ecografia, esami ematici, piccola chirurgia etc.) dal proprio medico di famiglia.

Il servizio di Continuità Assistenziale, inoltre, nasce per definizione risolvere i limiti di orari di ambulatorio ristretti. Tuttavia, non essendo un servizio di urgenza ed essendo totalmente privo di strumentazione medica, possibilità prescrittive diagnostiche e accesso a una cartella clinica condivisa, di fatto non fa che aggravarli.

I Paesi con i migliori e più efficienti sistemi sanitari - è stato dimostrato in numerosi studi- sono quelli che investono di più nelle Cure Primarie: ²²⁶⁻²⁴⁹ ad esempio questo emerge da un expert panel europeo del 2014 ²⁴³ e da uno studio che analizza la spesa sanitaria e il grado di ospedalizzazioni in rapporto all'efficienza delle Cure Primarie. ²⁴⁸ Oltre a una riduzione dei costi, molti studi evidenziano come per la stessa patologia trattata, l'outcome è spesso migliore quando a trattarla è il medico di famiglia piuttosto che lo specialista ²⁵⁰⁻²⁵² o in alcuni casi di pari qualità. ²⁵³

Nel 1978, il prestigioso Institute of Medicine (ora National Academy of Medicine e definito dal New York Times ²⁵⁴ “la voce più stimata e autorevole su temi di sanità e medicina, le cui opinioni possono trasformare il pensiero medico in tutto i mondo”) pubblicò uno studio in cui definì le cure primarie come un insieme di servizi accessibili e integrati forniti da clinici, in grado di rispondere alla maggior parte dei bisogni medici della popolazione, sviluppando una continuità assistenziale con i pazienti, e svolgendo la propria attività nel contesto della famiglia e della comunità. ²²⁶

Questa definizione di cure primarie è coerente con quella di almeno due organizzazioni internazionali: l'organizzazione mondiale dei medici di famiglia (WONCA, 1991) e organizzazione mondiale della sanità (OMS, 1978) ed è stata usata per misurare le quattro caratteristiche principali dei servizi di una buona assistenza primaria:

1. Essere il primo contatto per nuove questioni mediche.
2. Provvedere a un'assistenza di lungo termine e centrata sulla persona, più che sulla malattia.

3. Avere un approccio olistico per la maggior parte dei problemi medici.

4. Svolgere un ruolo di coordinazione qualora una consulenza specialistica si renda necessaria.

Negli Stati Uniti la medicina di famiglia è una specializzazione riconosciuta dal 1969. L'Italia rappresenta nel panorama internazionale un'eccezione in tal senso, in quanto la medicina di famiglia ancora oggi non è considerata una specializzazione a tutti gli effetti, (possedendo invece ufficialmente in Italia il peculiare status di "diploma specifico"). Le caratteristiche della medicina di famiglia sopra elencate sono ancora oggi attuali, e richiamano una famosa frase di Ippocrate: "è più importante sapere che tipo di persona ha una certa malattia, piuttosto di che tipo di malattia ha una persona".

Per quanto riguarda lo specifico argomento dell'ecografia, considerate le applicazioni possibili nel campo della medicina generale (da casi acuti come calcoli renali o alla colecisti, i traumi, le ernie, alla diagnosi precoce di neoplasie fino alla diagnosi muscoloscheletrica, e vascolare, etc), questi strumenti potrebbero essere fondamentali per un utilizzo più efficiente delle risorse pubbliche e, contemporaneamente, dare nuova linfa al lavoro clinico del medico di medicina generale. Si accusa spesso la medicina moderna di essere troppo dipendente dalla tecnologia, troppo "impersonale": paradossalmente però, proprio una tecnologia come l'ecografia ha il potenziale di far riscoprire il valore della medicina tradizionale, fondata sulla relazione unica fra medico e paziente, e valorizzare, invece che rimpiazzare, le capacità osservazionali del medico di famiglia nel momento della visita.

Bibliografia

1. Nielsen JD. The incidence of pulmonary embolism during deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2013;28(suppl 1):29-33.
2. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician*. 2012;86(10):913-919.
3. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985–2009) *Am. J. Med.* 2014;127:829.e5–839.e5.
4. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008 Mar 6. 358(10):1037-52.
5. Tsai, Albert W., et al. "Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE)." *The American journal of medicine* 113.8 (2002): 636-642.
6. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology*. 1969 Apr. 20(4):219-23
7. McLachlin J, Richards T, Paterson JC. An evaluation of clinical signs in the diagnosis of venous thrombosis. *Arch Surg*. 1962 Nov. 85:738-44
8. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009; 169:610.
9. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation* 2011; 124:1012.
10. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005; 143:129.
11. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004; 164:1653.
12. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011; 117:1334.
13. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23:2655.

14. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1245.
15. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:1846.
16. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1128.
17. Sørensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338:1169.
18. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90:446.
19. Lee AY, Gent M, Julian JA, et al. Bilateral vs. ipsilateral venography as the primary efficacy outcome measure in thromboprophylaxis clinical trials: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1752.
20. Humes DJ, Walker AJ, Blackwell J, et al. Variation in the risk of venous thromboembolism following colectomy. *Br J Surg* 2015; 102:1629.
21. White RH, Gettner S, Newman JM, et al. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000; 343:1758.
22. Jaffer AK, Barsoum WK, Krebs V, et al. Duration of anesthesia and venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:732.
23. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006; 243:89.
24. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007; 204:1211.
25. Beyer J, Wessela S, Hakenberg OW, et al. Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *J Thromb Haemost* 2009; 7:597.

26. Merli GJ. Update. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Med Clin North Am* 1993; 77:397.
27. Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, et al. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. Canadian Collaborative Group. *Arch Intern Med* 1998; 158:873.
28. White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158:1525.
29. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335:696.
30. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348:224.
31. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331:1601.
32. Montgomery KD, Geerts WH, Potter HG, Helfet DL. Thromboembolic complications in patients with pelvic trauma. *Clin Orthop Relat Res* 1996; :68.
33. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701.
34. McLaughlin DF, Wade CE, Champion HR, et al. Thromboembolic complications following trauma. *Transfusion* 2009; 49 Suppl 5:256S.
35. Owings JT, Gosselin R. Acquired antithrombin deficiency following severe traumatic injury: rationale for study of antithrombin supplementation. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23 Suppl 1:17.
36. Van Stralen KJ, Rosendaal FR, Doggen CJ. Minor injuries as a risk factor for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2008; 168:21. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008; 117:93.
37. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008; 117:93.

38. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, et al. Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1851.
39. Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, et al. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *J Thromb Haemost* 2015; 13:10.
40. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Sjøgaard KK, et al. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2009; 7:521.
41. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348:1435.
42. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007; 370:1773.
43. Klok FA, Mos IC, Broek L, et al. Risk of arterial cardiovascular events in patients after pulmonary embolism. *Blood* 2009; 114:1484.
44. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W, et al. Incidence of arterial cardiovascular events after venous thromboembolism: a systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8:891.
45. van Schouwenburg IM, Gansevoort RT, Mahmoodi BK, et al. Increased risk of arterial thromboembolism after a prior episode of venous thromboembolism: results from the Prevention of REnal and Vascular ENd stage Disease (PREVEND) Study. *Br J Haematol* 2012; 159:216.
46. Lind C, Flinterman LE, Enga KF, et al. Impact of incident venous thromboembolism on risk of arterial thrombotic diseases. *Circulation* 2014; 129:855.
47. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1424.
48. Wiesholzer M, Kitzwögerer M, Harm F, et al. Prevalence of preterminal pulmonary thromboembolism among patients on maintenance hemodialysis treatment before and after introduction of recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:702.
49. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108:978.

50. Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1011.
51. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:135.
52. Ocak G, Verduijn M, Vossen CY, et al. Chronic kidney disease stages 1-3 increase the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2428.
53. Chen TY, Huang CC, Tsao CJ. Hemostatic molecular markers in nephrotic syndrome. *Am J Hematol* 1993; 44:276.
54. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23:271.
55. Vigano-D'Angelo S, D'Angelo A, Kaufman CE Jr, et al. Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 107:42.
56. Adler AJ, Lundin AP, Feinroth MV, et al. Beta-thromboglobulin levels in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1980; 69:551.
57. Ozanne P, Francis RB, Meiselman HJ. Red blood cell aggregation in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1983; 23:519.
58. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, et al. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* 2010; 137:1145.
59. Schmitt BP, Adelman B. Heparin-associated thrombocytopenia: a critical review and pooled analysis. *Am J Med Sci.* 1993 Apr. 305(4):208-15.
60. Arepally G, Cines DB. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1998 Fall. 16(3):237-47.
61. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a ten-year retrospective. *Annu Rev Med.* 1999. 50:129-47.
62. Hebbel RP, Boogaerts MA, Eaton JW, Steinberg MH. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle-cell anemia. A possible determinant of disease severity. *N Engl J Med* 1980; 302:992.
63. Setty BN, Rao AK, Stuart MJ. Thrombophilia in sickle cell disease: the red cell connection. *Blood* 2001; 98:3228.
64. Ataga KI, Orringer EP. Hypercoagulability in sickle cell disease: a curious paradox. *Am J Med* 2003; 115:721.
65. Smith NL, Harrington LB, Blondon M, et al. The association of statin therapy with the risk of recurrent venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1384.

66. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol* 2004; 126:443.
67. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013; 122:380.
68. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f5298.
69. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160:49.
70. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:680.
71. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348:983.
72. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314:796.
73. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:58.
74. Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost* 2013; 11:124.
75. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292:1573.
76. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al. Effect of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk related to the presence or absence of the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Am J Cardiol* 1999; 84:549.

77. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116:851.
78. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1012.
79. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84:961.
80. FDA adding general warning to testosterone products about potential for venous blood clots. US Food and Drug Administration (FDA) Drug Safety and Availability. Last updated June 25, 2014. Available online at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm401746.htm>.
81. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371.
82. Fogarty PF, Rick ME, Swain SM. Tamoxifen and thrombosis: Current clinical observations and guidelines. *Principles and Practice of Oncology Updates* 2002; 16:1.
83. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007; 167:935.
84. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173:743.
85. Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997; 77:444.
86. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332:912.

87. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342:1503.
88. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G-->A20210 gene variant. *Ann Intern Med* 1998; 129:89.
89. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. 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* 1996; 88:3698.
90. Koeleman BP, Reitsma PH, Bertina RM. Familial thrombophilia: a complex genetic disorder. *Semin Hematol* 1997; 34:256.
91. Mustafa S, Mannhalter C, Rintelen C, et al. Clinical features of thrombophilia in families with gene defects in protein C or protein S combined with factor V Leiden. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9:85.
92. Makris M, Preston FE, Beauchamp NJ, et al. Co-inheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia. *Thromb Haemost* 1997; 78:1426.
93. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86:809.
94. Martinez J. Congenital dysfibrinogenemia. *Curr Opin Hematol* 1997; 4:357.
95. Schorer AE, Singh J, Basara ML. Dysfibrinogenemia: a case with thrombosis (fibrinogen Richfield) and an overview of the clinical and laboratory spectrum. *Am J Hematol* 1995; 50:200.
96. Saito H. Contact factors in health and disease. *Semin Thromb Hemost* 1987; 13:36.
97. Goodnough LT, Saito H, Ratnoff OD. Thrombosis or myocardial infarction in congenital clotting factor abnormalities and chronic thrombocytopenias: a report of 21 patients and a review of 50 previously reported cases. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62:248.

98. Ratnoff OD, Busse RJ, Sheon RP. The demise of John Hageman. *N Engl J Med* 1968; 279:760.
99. Lodi S, Isa L, Pollini E, et al. Defective intrinsic fibrinolytic activity in a patient with severe factor XII-deficiency and myocardial infarction. *Scand J Haematol* 1984; 33:80.
100. Chung WS, Lin CL, Ho FM, et al. Asthma increases pulmonary thromboembolism risk: a nationwide population cohort study. *Eur Respir J* 2014; 43:801.
101. Stuijver DJ, Majoor CJ, van Zaane B, et al. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Chest* 2013; 143:1337.
102. Fazel R, Froehlich JB, Williams DM, et al. Clinical problem-solving. A sinister development--a 35-year-old woman presented to the emergency department with a 2-day history of progressive swelling and pain in her left leg, without antecedent trauma. *N Engl J Med* 2007; 357:53.
103. Chee YL, Culligan DJ, Watson HG. Inferior vena cava malformation as a risk factor for deep venous thrombosis in the young. *Br J Haematol* 2001; 114:878.
104. Ruggeri M, Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Congenital absence of the inferior vena cava: a rare risk factor for idiopathic deep-vein thrombosis. *Lancet* 2001; 357:441.
105. Hamoud S, Nitecky S, Engel A, et al. Hypoplasia of the inferior vena cava with azygous continuation presenting as recurrent leg deep vein thrombosis. *Am J Med Sci* 2000; 319:414.
106. Motwani J, Rose PE, Shatwell W. An unusual case of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005; 128:1.
107. Simioni P, Tormene D, Tognin G, et al. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med* 2009; 361:1671.
108. Koster T, Blann AD, Briët E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:152.
109. O'Donnell J, Tuddenham EG, Manning R, et al. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thromb Haemost* 1997; 77:825.

110. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83:5.
111. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 2002; 113:636.
112. Bombeli T, de Conno E, Jutzi M, Fehr J. In patients symptomatic for deep-vein thrombosis factor VIII elevation is found twice as frequent as in patients symptomatic for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2003; 89:198.
113. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2012; 157:653.
114. Patel RK, Ford E, Thumpston J, Arya R. Risk factors for venous thrombosis in the black population. *Thromb Haemost* 2003; 90:835.
115. Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJ, et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA* 2008; 299:1306.
116. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000; 95:3678.
117. Lowe GD. Factor IX and thrombosis. *Br J Haematol* 2001; 115:507.
118. Ameri A, Kurachi S, Sueishi K, et al. Myocardial fibrosis in mice with overexpression of human blood coagulation factor IX. *Blood* 2003; 101:1871.
119. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342:696.
120. Cushman M, O'Meara ES, Folsom AR, Heckbert SR. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Blood* 2009; 114:2878.
121. van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95:2855.
122. Eichinger S, Schönauer V, Weltermann A, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004; 103:3773.
123. Martini CH, Brandts A, de Bruijne EL, et al. The effect of genetic variants in the thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene on TAFI-antigen levels, clot lysis time and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2006; 134:92.

- 124.Folkeringa N, Coppens M, Veeger NJ, et al. Absolute risk of venous and arterial thromboembolism in thrombophilic families is not increased by high thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels. *Thromb Haemost* 2008; 100:38.
- 125.Meltzer ME, Lisman T, de Groot PG, et al. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. *Blood* 2010; 116:113.
- 126.van Aken BE, den Heijer M, Bos GM, et al. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost* 2000; 83:536.
- 127.van Aken BE, Reitsma PH, Rosendaal FR. Interleukin 8 and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116:173.
- 128.Pecheniuk NM, Elias DJ, Deguchi H, et al. Elevated plasma fibronectin levels associated with venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2008; 100:224.
- 129.Nossent AY, VAN Marion V, VAN Tilburg NH, et al. von Willebrand factor and its propeptide: the influence of secretion and clearance on protein levels and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2556.
- 130.Wiggins KL, Smith NL, Glazer NL, et al. ABO genotype and risk of thrombotic events and hemorrhagic stroke. *J Thromb Haemost* 2009; 7:263.
- 131.Smith NL, Rice KM, Bovill EG, et al. Genetic variation associated with plasma von Willebrand factor levels and the risk of incident venous thrombosis. *Blood* 2011; 117:6007.
- 132.Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1994; 71:719.
- 133.Machlus KR, Cardenas JC, Church FC, Wolberg AS. Causal relationship between hyperfibrinogenemia, thrombosis, and resistance to thrombolysis in mice. *Blood* 2011; 117:4953.
- 134.Undas A, Zawilska K, Ciesla-Dul M, et al. Altered fibrin clot structure/function in patients with idiopathic venous thromboembolism and in their relatives. *Blood* 2009; 114:4272.

- 135.Dahm A, Van Hylckama Vlieg A, Bendz B, et al. Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2003; 101:4387.
- 136.Lisman T, de Groot PG, Meijers JC, Rosendaal FR. Reduced plasma fibrinolytic potential is a risk factor for venous thrombosis. *Blood* 2005; 105:1102.
- 137.Tang L, Wang HF, Lu X, et al. Common genetic risk factors for venous thrombosis in the Chinese population. *Am J Hum Genet* 2013; 92:177.
- 138.Reiner AP, Lange LA, Smith NL, et al. Common hemostasis and inflammation gene variants and venous thrombosis in older adults from the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1499.
- 139.Morange PE, Tregouet DA. Deciphering the molecular basis of venous thromboembolism: where are we and where should we go? *Br J Haematol* 2010; 148:495.
- 140.Heit JA, Cunningham JM, Petterson TM, et al. Genetic variation within the anticoagulant, procoagulant, fibrinolytic and innate immunity pathways as risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1133.
- 141.Dennis J, Johnson CY, Adediran AS, et al. The endothelial protein C receptor (PROCR) Ser219Gly variant and risk of common thrombotic disorders: a HuGE review and meta-analysis of evidence from observational studies. *Blood* 2012; 119:2392.
- 142.El-Galaly TC, Severinsen MT, Overvad K, et al. Single nucleotide polymorphisms and the risk of venous thrombosis: results from a Danish case-cohort study. *Br J Haematol* 2013; 160:838.
- 143.El-Galaly TC, Kristensen SR, Overvad K, et al. Interaction between blood type, smoking and factor V Leiden mutation and risk of venous thromboembolism: a Danish case-cohort study. *J Thromb Haemost* 2012; 10:2191.
- 144.Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008; 6:62.
- 145.Gándara E, Kovacs MJ, Kahn SR, et al. Non-OO blood type influences the risk of recurrent venous thromboembolism. A cohort study. *Thromb Haemost* 2013; 110:1172.

146. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23:2655.
147. Cortelezzi A, Moia M, Falanga A, et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Br J Haematol* 2005; 129:811.
148. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, et al. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. *CMAJ* 2013; 185:E115.
149. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, et al. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:377.e1.
150. Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382:311.
151. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:1600.
152. Chung WS, Lin CL, Ho FM, et al. Asthma increases pulmonary thromboembolism risk: a nationwide population cohort study. *Eur Respir J* 2014; 43:801.
153. Stuijver DJ, Majoor CJ, van Zaane B, et al. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Chest* 2013; 143:1337.
154. Dentan C, Epaulard O, Seynaeve D, et al. Active tuberculosis and venous thromboembolism: association according to international classification of diseases, ninth revision hospital discharge diagnosis codes. *Clin Infect Dis* 2014; 58:495.
155. Donzé JD, Ridker PM, Finlayson SR, Bates DW. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study. *BMJ* 2014; 349:g5334.

156. Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S, Suksaranjit P. Psoriasis and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 2014; 107:793.
157. Cannegieter SC, Horváth-Puhó E, Schmidt M, et al. Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: a nationwide cohort study. *Blood* 2015; 125:229.
158. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest* 2015; 148:1224.
159. Lippi G, Mattiuzzi C, Franchini M. Sleep apnea and venous thromboembolism. A systematic review. *Thromb Haemost* 2015; 114:958.
160. Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. High Risk of Venous Thromboembolism in Klinefelter Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.
161. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, et al. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ* 2001; 323:601.
162. Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. *J Thromb Haemost* 2009; 7:605.
163. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, et al. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994; 343:435.
164. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005; 143:129.
165. Qaseem A, Snow V, Barry P, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146:454.
166. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:1.
167. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW, Vreeken J. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. The Amsterdam General Practitioner Study. *N Engl J Med* 1986; 314:823.

- 168.Hull R, Hirsh J, Sackett DL, et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 1981; 64:622.
- 169.Gorman WP, Davis KR, Donnelly R. ABC of arterial and venous disease. Swollen lower limb-1: general assessment and deep vein thrombosis. *BMJ* 2000; 320:1453.
- 170.Deitelzweig S, Jaff MR. Medical management of venous thromboembolic disease. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2004 Jun. 7(2):63-7.]
- 171.McGarry LJ, Stokes ME, Thompson D. Outcomes of thromboprophylaxis with enoxaparin vs. unfractionated heparin in medical inpatients. *Thromb J.* 2006 Sep 27. 4:17.
- 172.Linkins LA, Bates SM, Lang E, et al. Selective D-dimer testing for diagnosis of a first suspected episode of deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Jan 15. 158(2):93-100.
- 173.Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999 Jan 16. 353(9148):190-5
- 174.Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003 Sep 25. 349(13):1227-35.
- 175.Frederick MG, Hertzberg BS, Kliwer MA, Paulson EK, Bowie JD, Lalouche KJ, et al. Can the US examination for lower extremity deep venous thrombosis be abbreviated? A prospective study of 755 examinations. *Radiology.* 1996 Apr. 199(1):45-7.
- 176.Theodoro D, Blaivas M, Duggal S, Snyder G, Lucas M. Real-time B-mode ultrasound in the ED saves time in the diagnosis of deep vein thrombosis (DVT). *Am J Emerg Med.* 2004 May. 22(3):197-200.
- 177.Callahan MJ. Musculoskeletal ultrasonography of the lower extremities in infants and children. *Pediatr Radiol.* 2013 Mar. 43 Suppl 1:S8-22. .
- 178.Dietch ZC, Petroze RT, Thames M, Willis R, Sawyer RG, Williams MD. The "high-risk" deep venous thrombosis screening protocol for trauma patients: Is it practical?. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015 Oct 19..
- 179.Needleman L. Update on the lower extremity venous ultrasonography examination. *Radiol Clin North Am.* 2014 Nov. 52 (6):1359-74
- 180.Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with

clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ*. 1998 Jan 3. 316(7124):17-20

181.Fraze BW, Snoey ER, Levitt MA, Wilbur LC. Negative emergency department compression ultrasound reliably excludes proximal deep vein thrombosis. *Acad Emerg Med*. 1998. 5:406-7.

182.Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Oct 8. 300(14):1653-9.

183..Fraze BW, Snoey ER, Levitt MA, Wilbur LC. Negative emergency department compression ultrasound reliably excludes proximal deep vein thrombosis. *Acad Emerg Med*. 1998. 5:406-7.

184.Bundens WP, Bergan JJ, Halasz NA, et al. The superficial femoral vein. A potentially lethal misnomer. *JAMA* 1995; 274:1296.

185.Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:1044.

186.Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:1.

187.Prandoni P, Lensing AW, Bernardi E, et al. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2002; 88:402.

188.Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, et al. Validation of a diagnostic approach to exclude recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2009; 7:752.

189.Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320:342.

190.Kassai B, Boissel JP, Cucherat M, et al. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. *Thromb Haemost* 2004; 91:655.

191.Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998; 316:17.

- 192.Heijboer H, Büller HR, Lensing AW, et al. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993; 329:1365.
- 193.Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91:187.
- 194.Elias A, Mallard L, Elias M, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003; 89:221.
- 195.Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89:228.
- 196.Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:438.
- 197.Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350:1795.
- 198.Subramaniam RM, Chou T, Heath R, Allen R. Importance of pretest probability score and D-dimer assay before sonography for lower limb deep venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:206.
- 199.van der Velde EF, Toll DB, Ten Cate-Hoek AJ, et al. Comparing the diagnostic performance of 2 clinical decision rules to rule out deep vein thrombosis in primary care patients. *Ann Fam Med* 2011; 9:31.
- 200.Tamariz LJ, Eng J, Segal JB, et al. Usefulness of clinical prediction rules for the diagnosis of venous thromboembolism: a systematic review. *Am J Med* 2004; 117:676.
- 201.Douketis JD. Treatment of deep vein thrombosis: what factors determine appropriate treatment? *Can Fam Physician* 2005; 51:217.
- 202.Clive Kearon, MD, PhD; Elie A. Akl, MD, MPH, PhD; Joseph Ornelas, PhD et alia, Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report, 10th edition, *Chest*. 2016;149(2):315-352

203. Jason Wilbur, MD, and Brian Shian, MD, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, *Am Fam Physician*. 2017 Mar 1;95(5):295-302
204. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1227.
205. Qaseem A, Snow V, Barry P, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146:454.
206. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW. Utility of impedance plethysmography in the diagnosis of recurrent deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1988; 148:681.
207. Heijboer H, Jongbloets LM, Büller HR, et al. Clinical utility of real-time compression ultrasonography for diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. *Acta Radiol* 1992; 33:297.
208. Moody AR, Pollock JG, O'Connor AR, Bagnall M. Lower-limb deep venous thrombosis: direct MR imaging of the thrombus. *Radiology* 1998; 209:349.
209. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:1.
210. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998; 316:17.
211. Infection hazard from stethoscopes in hospital. Gerken, Anne et al. *The Lancet* 1972 , Volume 299 , Issue 7762 , 1214 – 1215
212. How clean are our stethoscopes and do we need to clean them? Bandi, Srinivas et al. *Journal of Infection* , Volume 57 , Issue 4 , 355 - 356
213. Kobal SI et alia, Comparison of effectiveness of hand-carried ultrasound to bedside cardiovascular physical examination. *Am J Cardiol*. 2005 Oct 1;96(7):1002-6.
214. Teaching medical students ultrasound to measure liver size: comparison with experienced clinicians using physical examination alone. Gueorgui Mouratev et alia. pages 84-88 | published online: 18 jan 2013)

215. American College of Emergency Physicians. Emergency ultrasound imaging criteria compendium. American College of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med* 2006; 48:487.
216. Burnside PR, Brown MD, Kline JA. Systematic review of emergency physician-performed ultrasonography for lower-extremity deep vein thrombosis. *Acad Emerg Med* 2008; 15:493.
217. Kline JA, O'Malley PM, Tayal VS, et al. Emergency clinician-performed compression ultrasonography for deep venous thrombosis of the lower extremity. *Ann Emerg Med* 2008; 52:437.
218. Kory PD, Pellecchia CM, Shiloh AL, et al. Accuracy of ultrasonography performed by critical care physicians for the diagnosis of DVT. *Chest* 2011; 139:538.
219. Crisp JG, Lovato LM, Jang TB. Compression ultrasonography of the lower extremity with portable vascular ultrasonography can accurately detect deep venous thrombosis in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2010; 56:601.
220. Blaiwas M. Point-of-care ultrasonographic deep venous thrombosis evaluation after just ten minutes' training: is this offer too good to be true? *Ann Emerg Med* 2010; 56:611.
221. Pomero F, Dentali F, Borretta V, et al. Accuracy of emergency physician-performed ultrasonography in the diagnosis of deep-vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2013; 109:137.
222. World Organization of National Colleges, Academies and Academic Association of General Practitioners/Family Physicians (WONCA) *The Role of the General Practitioner/Family Physician in Health Care Systems*. Victoria: 1991
223. World Health Organization. *Declaration of Alma-Ata: International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6–12 September 1978*. Geneva: 1978
224. Handheld Ultrasound Versus Physical Examination in Patients Referred for Transthoracic Echocardiography for a Suspected Cardiac Condition. Manish Mehta, Timothy Jacobson, Dawn Peters, Elizabeth Le, Scott Chadderdon, Allison J. Allen, Aaron B. Caughey, Sanjiv Kaul *JACC: Cardiovascular Imaging* Oct 2014, 7 (10) 983-990;
225. OECD (2017), *Tackling Wasteful Spending on Health*, OECD Publishing, Paris

226. Macinko, J., Starfield, B. and Shi, L. (2003), The Contribution of Primary Care Systems to Health Outcomes within Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) Countries, 1970–1998. *Health Services Research*, 38: 831–865. doi:10.1111/1475-6773.00149
227. Starfield, Barbara, and Leiyu Shi. "Policy relevant determinants of health: an international perspective." *Health Policy* 60.3 (2002): 201-218.
228. Starfield, Barbara. "Is primary care essential?." *The lancet* 344.8930 (1994): 1129-1133.
229. Starfield, Barbara, Leiyu Shi, and James Macinko. "Contribution of primary care to health systems and health." *Milbank quarterly* 83.3 (2005): 457-502.
230. Shi, Leiyu, et al. "Primary care, self-rated health, and reductions in social disparities in health." *Health services research* 37.3 (2002): 529-550.
231. Shi, Leiyu. "Primary care, specialty care, and life chances." *International Journal of Health Services* 24.3 (1994): 431-458.
232. Kringos, Dionne S., et al. "The breadth of primary care: a systematic literature review of its core dimensions." *BMC health services research* 10.1 (2010): 65.
233. Starfield, Barbara. *Primary care: balancing health needs, services, and technology*. Oxford University Press, USA, 1998.
234. Shi, Leiyu, and Barbara Starfield. "Primary care, income inequality, and self-rated health in the United States: a mixed-level analysis." *International Journal of Health Services* 30.3 (2000): 541-555.
235. Gulliford, Martin C. "Availability of primary care doctors and population health in England: is there an association?." *Journal of Public Health* 24.4 (2002): 252-254.
236. World Health Organization. "What are the advantages and disadvantages of restructuring a health care system to be more focused on primary care services?." *What are the advantages and disadvantages of restructuring a health care system to be more focused on primary care services?.* 2004.
237. Franks, Peter, and Kevin Fiscella. "Primary care physicians and specialists as personal physicians: health care expenditures and mortality experience." *Journal of Family Practice* 47.2 (1998): 105-110.
238. Delnoij, Diana, et al. "Does general practitioner gatekeeping curb health care expenditure?." *Journal of health services research & policy* 5.1 (2000): 22-26.

239. Macinko, James, Barbara Starfield, and Leiyu Shi. "Quantifying the health benefits of primary care physician supply in the United States." *International journal of health services* 37.1 (2007): 111-126.
240. Forrest, Christopher B., and Barbara Starfield. "The effect of first-contact care with primary care clinicians on ambulatory health care expenditures." *Journal of Family Practice* 43.1 (1996): 40-49.
241. Macinko, James A., et al. "Income inequality and health: a critical review of the literature." *Medical Care Research and Review* 60.4 (2003): 407-452.
242. Starfield, Barbara. "The effectiveness of primary health care." *A celebration of general practice* (2003): 19-36.
243. Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health. European Commission, 2014.
244. Parchman, Michael L., and Steven Culler. "Primary care physicians and avoidable hospitalizations." *Journal of Family Practice* 39.2 (1994): 123-129.
245. Schoen, Cathy, et al. "Primary care and health system performance: adults' experiences in five countries." *Health Affairs* 23 (2004): W4.
246. Friedberg, Mark W., Peter S. Hussey, and Eric C. Schneider. "Primary care: a critical review of the evidence on quality and costs of health care." *Health Affairs* 29.5 (2010): 766-772.
247. Engström, Sven, Mats Foldevi, and Lars Borgquist. "Is general practice effective? A systematic literature review." *Scandinavian journal of primary health care* 19.2 (2001): 131-144.
248. Bindman, Andrew B., et al. "Preventable hospitalizations and access to health care." *Jama* 274.4 (1995): 305-311.
249. Starfield, Barbara. "Primary care: an increasingly important contributor to effectiveness, equity, and efficiency of health services. SESPAS report 2012." *Gaceta Sanitaria* 26 (2012): 20-26.
250. Griffin S, Kinmonth A. *Diabetes Care: The Effectiveness of Systems for Routine Surveillance for People with Diabetes*. Cochrane Library; 1998
251. Grumbach K, Selby JV, Schmittdiel JA, Quesenberry CP., Jr *Quality of Primary Care Practice in a Large HMO according to Physician Specialty*. *Health Services Research*. 1999;34:485–502.
252. Donohoe MT. *Comparing Generalist and Specialty Care: Discrepancies, Deficiencies, and Excesses*. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158:1596–1608

253.Kaag ME, Wijkel D, de Jong D. Primary Health Care Replacing Hospital Care—The Effect on Quality of Care. *International Journal for Quality in Health Care*. 1996;8:367–73

254.Gardiner Harris (August 25, 2011). "Vaccine Cleared Again as Autism Culprit" *The New York Times*.

255.A Manpower Policy for Primary Health Care. Richard M. Scheffler, Ph.D., Neil Weisfeld, J.D., M.S.Hyg., Gloria Ruby, M.A., and E. Harvey Estes, M.D. *N Engl J Med* 1978; 298:1058-1062 May 11, 1978