

## ■ PATOLOGIA VASCOLARE

### Sindrome post-trombotica e recidiva di trombosi venosa profonda

**N**ell'ambito del XXXVII Congresso nazionale della Società Italiana di Angiologia e di Patologia Vascolare (SIAPAV, Palermo, 26-28/11/2015) si è svolto il simposio "Sindrome post-trombotica (SPT) e recidiva di trombosi venosa profonda (r-TVP)". Lo stato dell'arte, le nuove evidenze sulle terapie e il futuro della ricerca su queste temibili complicanze della trombosi venosa profonda è stato illustrato ai colleghi dai più autorevoli esperti italiani della materia.

#### ► Sindrome post-trombotica

La SPT rappresenta la complicanza più frequente della trombosi venosa profonda (TVP), tuttavia tale condizione viene sottovalutata. La frequenza della complicanza varia dal 20% al 50% dei casi e può arrivare a colpire lo 0.3% della popolazione generale. Si può manifestare già dai primi mesi dalla TVP, sebbene nell'evoluzione temporale manifesta un costante aumento dell'incidenza cumulativa.

Tra i fattori di rischio si segnalano obesità, recidiva di trombosi omolaterale, persistenza del residuo trombotico e di uno stato infiammatorio dopo l'evento acuto. Per le sue conseguenze cliniche richiede che siano messi

in atto sistemi di prevenzione, ma gli ambiti da esplorare sono ancora molti, tra i quali la stratificazione del rischio individuale, tecniche diagnostiche che associate ai dati clinici permettano di porre una diagnosi corretta e lo studio di molecole che abbiano funzione di protezione dell'endotelio vascolare come mezzo di prevenzione per la complicità stessa.

#### ► Ruolo dell'infiammazione

Sempre maggiori evidenze confermano il ruolo dell'infiammazione nella SPT, in particolare di citochine e metalloproteasi nella degradazione sia dell'endotelio che del trombo stesso. Sarebbe rilevante riuscire a comprendere quali siano gli intimi meccanismi che permettono al trombo e all'endotelio di giocare un ruolo di comunicazione con molecole di "segnale cellulare" per controllare il fenomeno e per evitare la progressione di malattia. Queste evidenze sui processi fisiopatologici nel determinismo della SPT aprono nuove prospettive sull'identificazione di possibili nuovi target terapeutici: considerare oggi l'endotelio come organo bersaglio di un trattamento farmacologico mirato significa controllare sia l'incidenza di SPT, ma anche la possibilità di sviluppo di r-TVP.

#### ► Terapia farmacologica

Attualmente per la SPT non sono disponibili molte evidenze cliniche di efficacia sui diversi trattamenti farmacologici, tant'è che un riferimento potrebbe essere quello relativo ad alcuni farmaci riportati dalle linee guida per l'ulcera venosa (sulodexide, pentossifillina e la frazione flavonoica purificata micronizzata). Tuttavia, i trattamenti più efficaci oggi sembrerebbero essere quelli riferiti alla prevenzione della TVP e della recidiva della TVP.

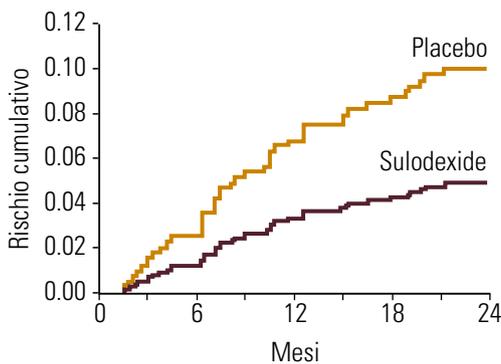
In questo senso una prospettiva interessante emerge dallo studio SURVET (*Circulation* 2015; 132: 1891-97) che dimostra come il trattamento con sulodexide permetta di ottenere una significativa riduzione delle recidive di TVP al termine della terapia anticoagulante classica, a confronto anche di un rischio emorragico pressoché nullo.

#### ► Elastocompressione

Nella prevenzione della SPT l'elastocompressione è un argomento molto dibattuto anche a seguito dei risultati del SOX study (*Lancet* 2014; 383: 880-8), che sembrerebbero mettere in discussione l'efficacia. Tuttavia, come emerge dall'esperienza clinica la terapia elastocompressiva dovrebbe essere condotta sulla base delle caratteristiche emodinamiche della TVP. Per i pazienti con ostruzione persistente, in cui il trombo rimane all'interno della struttura vascolare, probabilmente l'associazione dell'elastocompressione con farmaci emergenti, per esempio sulodexide potrebbe migliorare significativamente la performance, in termini di prevenzione della SPT.

**Figura 1**

**SURVET (Sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein Thrombosis): risultati**



**Outcome primario**

**Sulodexide:**  
15 dei 307 pazienti  
(4.9%; 95% CI: 2.9-8.1%)

**Placebo:** 30 dei 308 pazienti  
(9.7%; 95% CI: 6.8-13.7%)

**HR: 0.49; 95% CI,  
0.27 to 0.92 (p 0.02)**

*Circulation 2015; 132: 1891-97*

di sulodexide nella prevenzione della r-TVP. I pazienti eleggibili sono stati assegnati al trattamento per 2 anni con sulodexide orale (2x250 unità lipasemiche - LSU - cp bid) o placebo in un rapporto 1:1. È stato raccomandato a ogni partecipante l'utilizzo di calze elastiche (classe II).

I risultati hanno dimostrato che il trattamento con sulodexide orale 500 LSU bid per due anni, associato alla terapia compressiva, somministrato dopo l'interruzione del trattamento anticoagulante riduce il rischio di recidiva nei pazienti con tromboembolismo venoso non provocato (HR 0.49) (figura 1) senza modificare il rischio emorragico, per la sicurezza dei pazienti.

Quindi sulodexide potrebbe essere una valida alternativa quando il paziente può utilizzare la sola elasto-compressione. In particolare il paziente "target" potrebbe essere: 1) quello con moderato rischio di r-TVP; 2) con rischio elevato di r-TVP e di sanguinamento; 3) con rischio elevato di r-TVP che rifiuta di riprendere il trattamento anticoagulante; 4) con un basso rischio, che potrebbe non avere necessità di trattamento, ma che preferisce avere una protezione; 5) soprattutto il paziente anziano.

► **Recidiva di TVP**

L'incidenza di r-TVP dopo l'evento indice è pari al 13% nel primo anno sino al 30-40% a dieci anni. Identificare l'evento iniziale, in cui sono presenti fattori di rischio che hanno condotto r-TVP, distinguendo tra eventi secondari ed eventi idiopatici è importante perché il tasso di recidive in soggetti portatori di eventi di TEV non provocato è doppio a 10 anni rispetto alla probabilità di recidiva nei soggetti con TEV secondario. La terapia è un'altra determinante della recidiva, ma scegliere *ab initio* l'ipotesi di un trattamento breve oppure prolungato nel tempo pone il clinico di fronte a una scelta in cui il rischio-beneficio della terapia anticoagulante va attentamente valutata. Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi trial volti a valutare le possibilità terapeutiche per la prevenzione della r-TVP e in alcune condizioni va considerato l'uso di aspirina e più recentemente

di sulodexide come recentemente dimostrato da studi specifici.

► **Prevenzione: lo studio SURVET**

La necessità di offrire un trattamento ai pazienti che hanno avuto una TVP oltre i canonici 3-12 mesi di anticoagulazione è ormai un'esigenza acclarata, tuttavia un trattamento estensivo riduce il rischio di r-TVP, ma con un aumentato rischio emorragico. Oggi la comunità scientifica è impegnata nella ricerca di trattamenti alternativi, tra questi sulodexide, per il suo profilo farmacologico e clinico, potrebbe avere un ruolo nella prevenzione della r-TVP. Questa ipotesi è stata indagata nello studio multicentrico SURVET (Andreozzi et al. Sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein Thrombosis. *Circulation* 2015; 132:1891-97), un trial randomizzato, controllato in doppio cieco.

L'endpoint primario era verificare l'efficacia (recidiva di TEV) e la sicurezza



Attraverso il presente **QR-Code**

è possibile visualizzare con tablet/smartphone le interviste a: S. Villalta (Treviso), F. Mannello (Urbino), G. Lessiani (Città Sant'Angelo, PE), F. Ferrara (Palermo), G. Nicolosi (Palermo), GM. Andreozzi (Padova)