

Evidenze e non-evidenze nella terapia dell'insufficienza venosa cronica

Il trattamento dell'insufficienza venosa cronica è spesso affidato a "pratiche alternative" non supportate dalla letteratura. Per una buona pratica medica dovrebbero essere utilizzate le terapie che mostrano serie evidenze scientifiche di efficacia clinica e che sono raccomandate dalle linee guida

L'insufficienza venosa cronica (IVC) è una patologia molto diffusa nella popolazione italiana. I sintomi e i segni della malattia sono evidenti, ma nonostante possano portare a conseguenze gravi come le ulcere o potenzialmente letali come le embolie polmonari, vengono talvolta scambiati per semplici inestetismi e per tale motivo può capitare sempre più spesso che sfuggano alla competenza del medico specialista, in favore di approcci generici, di medicina estetica o cosiddetta alternativa. Opportunamente, la comunità scientifica italiana affronta nel 2007 questo tema assai complesso delle evidenze e delle non-evidenze in tema di trattamento dell'IVC nei più importanti congressi nazionali in campo vascolare (SICVE - Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare - Catania; CIF - Collegio Italiano di Flebologia - Cagliari; SIAPAV - Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare - Palermo). In questo articolo si vuole escludere a priori il trattamento chirurgico delle varici che, quando correttamente indicato, ha solide basi concettuali e tecniche che risalgono a oltre cento anni, con

risultati consolidati, pur con le ovvie e numerose innovazioni acquisite negli ultimi due decenni. Infatti, per motivi epidemiologici, la chirurgia delle varici riguarda un importante numero di pazienti ed è in genere al quarto posto tra tutti gli interventi chirurgici eseguiti in Italia, ma in numero pur sempre esiguo rispetto ai pazienti che presentano segni e sintomi dell'insufficienza venosa cronica, con ridotta qualità di vita (QoL) e che, pertanto, necessitano di provvedimenti medici preventivo-terapeutici di tipo conservativo. Anche la scleroterapia, caposaldo flebologico, si mantiene entro i limiti di indicazioni precise e non verrà qui trattata. È particolarmente cruciale il tema della terapia medica, qui affrontato. Infatti, se dovrebbe essere acquisito che i capisaldi del trattamento medico dell'IVC sono la terapia farmacologica e la terapia compressiva in tutti i quadri della malattia (tabella 1), negli ultimi anni si è ingenerata una notevole confusione con l'emergere di pratiche difficilmente definibili "curative" e discutibilmente definibili "alternative o complementari". Da un lato, a fianco di farmaci la cui evidenza terapeutica è validata dalla

letteratura scientifica e dalla classificazione normativa ATC, si sono affacciati prodotti definiti integratori alimentari o erboristici; da un altro punto di vista si assiste a proposte di "visioni curative globali" dell'IVC da parte di società mediche nazionali riferibili a monoterapie difficilmente supportate da evidenze scientifiche.

Le commissioni nazionali e internazionali per le linee guida hanno da tempo proposto di valutare queste pratiche, laddove non vi siano livelli di prove di efficacia sufficienti, come pratiche a sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguirle (grado C) o per le quali l'esecuzione non è raccomandabile (grado D) o sconsigliabile fortemente (grado E).

Evidenze

Bioflavonoidi

L'uso dei bioflavonoidi nella cura dell'insufficienza venosa cronica è consolidato da una pratica clinica ultraventennale. Al gradimento da parte della popolazione e dei pazienti, attestato in tempi recenti dalla modalità oggettiva dei questionari sulla qualità di vita (QoL), che rispondono a bisogni sanitari e sociali della vita quotidiana (tabella 2), si è assistito all'arricchimento della letteratura scientifica su questa classe di farmaci, che comprende sostanze che hanno superato il vaglio della ricerca di efficacia e di sicurezza, nonché di costo-beneficio, anche per quadri clinici avanzati (figura 1).

Sono ormai ben noti principi attivi quali la diosmina e l'esperidina, l'oxerutina e gli antocianosidi del mirtillo e altri. In particolare l'associazione dei primi

Tabella 1

Quadri clinici della classificazione internazionale dell'insufficienza venosa cronica (CEAP - clinica, eziologica, anatomica, fisiopatologica)

Classe 0	Assenza di segni clinici visibili o palpabili di malattia venosa (ma sintomatica)
Classe 1	Presenza di teleangectasie o vene reticolari (significato prognostico)
Classe 2	Presenza di vene varicose
Classe 3	Presenza di edema
Classe 4	Turbe trofiche di origine venosa (a: pigmentazione e/o eczema; b: lipodermatosclerosi e/o atrofia bianca)
Classe 5	Come classe 4, con ulcere cicatrizzate
Classe 6	Come classe 4, con ulcere in fase attiva

Tabella 2

Valutazione della qualità di vita nell'IVC (migliorabile dalla farmacoterapia)

1. Dimensione fisica

- Non mi sento di salire le scale

2. Dimensione psicologica

- Non mi sento di uscire di casa

3. Dimensione sociale

- Non posso fare sport o altro

4. Dimensione dolorifica

- Non posso stare in piedi a lungo
- Non posso stare tranquillo/a la notte per l'irrequietezza delle gambe

due bioflavonoidi, nota anche come frazione flavonoica purificata micro-nizzata (FFPM) ha oggi solide basi, alla luce dei nuovi progressi compiutisi nella comprensione della fisiopatologia dell'insufficienza venosa cronica influenzata negativamente da fattori meccanici e biologici. Una minore tensione parietale e l'ipossia della media e dell'endotelio finiscono per innescare una serie di reazioni biochimiche a cascata determinanti l'infiammazione sulla parete e sulle valvole venose. Questa risulta conseguenza della catena degli effetti dell'ipertensione venosa sulla microcircolazione con stravasamento di macromolecole ed eritrociti che fungono da stimolo infiammatorio; ma come più recentemente è stato indagato, l'attivazione del microcircolo provoca anche il rilascio di citochine e fattori di crescita con conseguente migrazione di leucociti con nociva interazione leucociti-endotelio (figura 2).

Su questa serie di eventi fisiopatologici, qui necessariamente sintetizzati, si innesta particolarmente l'azione di principi attivi come la FFPM (figura 3), in grado di inibire l'interazione leucociti-endotelio e quindi ridurre o bloccare il processo infiammatorio. Quasi 400 studi su oltre 30.000 pazienti con IVC hanno evidenziato le proprietà terapeutiche di FFPM, sottolineandone il ruolo chiave in tutti gli stadi della IVC, dai sintomi (dolore, pesantezza e prurito) e segni iniziali (gonfiore della caviglia alla sera e teleangectasie) fino agli stadi più gravi (varici, formazione di edema e ulcere agli arti inferiori). La FFPM ha dimostrato di ridurre segni e sintomi della patologia venosa nelle pazienti con dolore, prurito e senso di pesantezza alle gambe. Nelle pazienti con edema agli arti inferiori, la FFPM ha ridotto, in 6 settimane, di circa 1 litro il volume degli arti inferiori. Nei pazienti

con ulcere venose la FFPM ha dimostrato di ridurre il tempo di guarigione e aumentare il numero di ulcere guarite. Per l'elevata mole di riconoscimenti scientifici e di evidenze la FFPM è indicata dalle linee guida nazionali (Collegio Italiano di Flebologia - CIF) e internazionali (American Venous Forum - AVF) nella terapia dell'IVC e può vantare pubblicazioni e raccomandazioni dalle più prestigiose riviste scientifiche internazionali, quali *Circulation* e *New England Journal of Medicine*.

Compressione elastica

Solo un accenno, rinviando anche in questo caso a un approfondimento sulle linee guida nazionali, per ricordare come la compressione sia una terapia fondamentale dell'IVC. Tuttavia, anche in questo caso esiste il rischio di imbattersi in prodotti - tutori elastici - senza certificazione di qualità, quali la RAL-

Figura 2

Interazione leucociti-endotelio alla base dell'IVC

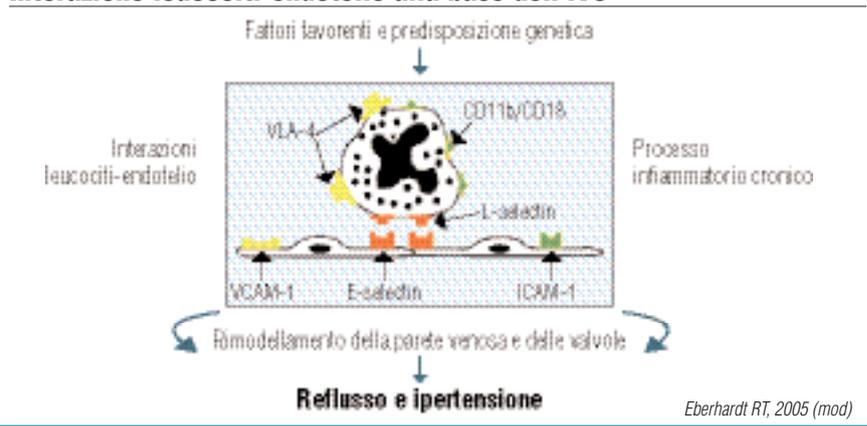


Figura 1

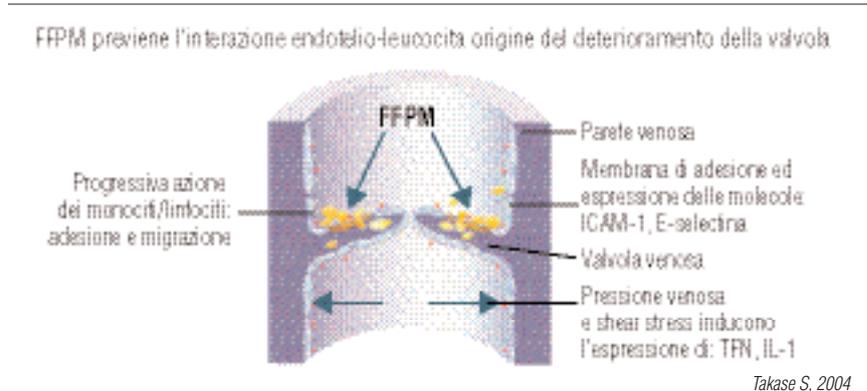
Quadro clinico di IVC avanzata*



*In classe 4-5 (turbe trofiche con pigmentazione emosiderinica e pregressa ulcerazione)

Figura 3

Azione del bioflavonoide FFPM sull'interazione leucociti-endotelio



GZ 387 (Germania, Svizzera) e la NF G 30-102 B (Francia), a cui solo due industrie produttrici italiane si attengono.

■ Non-evidenze

Integratori alimentari

Da qualche anno in Italia sono state introdotte "sostanze" cui viene attribuita nell'etichettatura una non specifica azione capillarotropa e/o venotropa. Essendo la più parte di questi prodotti composti da flavonoidi estrattivi, si è creata una confusione nella classe medica e nella clientela acquirente tra farmaci estrattivi a base di flavonoidi, fitoterapici, prodotti di erboristeria e alimenti o integratori alimentari.

Per raccapezzarsi, nella pratica medica "buona" sarebbe necessario soffermarsi diffusamente sui significati reali secondo il Ministero della Salute italiano e conoscere le diverse situazioni di commercializzazione nell'ambito dell'Unione Europea.

■ **Farmaco:** è tale ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale. Per sostanza si intende qualsiasi materia di origine umana o animale o vegetale di origine chimica, sia naturale sia di trasformazione o di sintesi.

■ **Prodotto erboristico:** a livello legislativo non esiste in Italia nessuna definizione di prodotto erboristico, che può essere quindi commercializzato come: alimento, integratore alimentare, farmaco, cosmetico. Ognuna di queste definizioni possiede modalità proprie di produzione, di autorizzazione alla commercializzazione, di confezionamento. Da tempo è in esame una proposta normativa in linea con la definizione UE di prodotti di erboristeria e fitofarmaci.

■ **Integratori alimentari:** per i cosiddetti integratori alimentari, definiti co-adiutori fisiologici e "non-curativi", il DL n. 109 del 1992 in materia di pubblicità è già sufficiente a mettere in guardia dagli abusi: "L'etichettatura, la presentazione e la pubblicità dei prodotti alimentari non devono essere

tali da indurre ad attribuire al prodotto proprietà atte a prevenire, curare o guarire malattie umane né accennare a tali proprietà che non possiede". Permangono pertanto numerosi dubbi sull'effettiva efficacia di questi trattamenti, per i quali le evidenze cliniche sono scarse o aneddotiche, in assenza di studi clinici randomizzati. Ad eccezione dei farmaci (con classificazione ATC), non esistono al momento attuali evidenze cliniche di efficacia farmacologica nell'insufficienza venosa cronica per altri prodotti fitoterapici e di erboristeria in commercio.

■ Altre pratiche

Un certo attivismo clinico e mediatico di alcune società scientifiche italiane dedicate a monoterapie per indicazioni non verificate o non del tutto verificate in campo flebologico - da cui peraltro non sono esenti anche particolari tecniche chirurgiche - richiedono un giudizio e parole di cautela sulla loro diffusione incontrollata.

Ossigeno-ozonoterapia

L'ozono dissolve facilmente nel sangue ed eserciterebbe una potente azione antiossidante, favorendo la cessione di ossigeno da parte dei globuli rossi, la produzione di interleuchine, interferone, TGF da parte dei globuli bianchi e numerosi altri effetti metabolici. Le applicazioni cliniche proposte sono numerose, eccessive e comprendenti anche la medicina estetica e la flebologia, senza evidenze e non senza complicanze.

Carbossiterapia

La somministrazione per via percutanea/sottocutanea di CO₂ determinerebbe un aumento della velocità del flusso ematico tessutale locale e un aumento dell'angiogenesi, che influenzerebbero la perfusione microcircolatoria, vasodilatazione e lipolisi. Le indicazioni in angiologia sarebbero - secondo i proponenti - numerose sia sul versante arterioso sia venoso, ma senza evidenze e con numerose controindicazioni.

Ossigenoterapia iperbarica

L'ossigenoterapia iperbarica (OTI) si basa sulle leggi della fisica che regola l'assorbimento e la diffusione dei

gas nei tessuti. La somministrazione massiva di ossigeno, realizzata in camera iperbarica, determina uno stato di iperossia a cui la cellula reagisce dopo 3-9 ore. Per le ulcere prevalentemente venose la letteratura fa riferimento essenzialmente a un unico studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco; l'Undersea and Hyperbaric Medical Society ritiene inoltre che l'OTI nelle ulcere venose sia appropriata solo in casi accuratamente selezionati. Pertanto non appare giustificata nel trattamento delle più comuni ulcere flebostatiche, come peraltro emerge dalla linee guida 2007 congiunte di SIMSI (Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica), SIAARTI (Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva), ANCIP (Associazione Nazionale Centri Iperbarici Privati).

■ Conclusioni

In conclusione è quindi necessario che il medico di famiglia - quanto lo specialista - si riappropri della diagnosi e del trattamento dell'IVC, troppo spesso sottovalutata la prima, e affidato a "pratiche alternative" il secondo, dovendosi utilizzare solo le terapie che hanno mostrato serie evidenze scientifiche di efficacia clinica e che siano raccomandate dalle linee guida.

BIBLIOGRAFIA

- Agus GB, Allegra C, Arpaia G et al. Linee-guida diagnostico-terapeutiche delle malattie delle vene e dei linfatici. Rapporto basato sull'evidenza, a cura del Collegio Italiano di Flebologia, revisione 2003. *Acta Phlebologica* 2003; 4, n. 1-2.
- Agus GB. Chirurgia delle varici. Un osservatorio italiano. EDRA, Milano 2006.
- Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2005; 111: 2398-409.
- Giachetti D, Monti L. Integratori erboristici: alimenti o farmaci? *Professione* (C.G. Ed Med Scient) 2003; 11: 30-9.
- Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Frazione flavonoica purificata micronizzata. Rassegna della letteratura sul suo impiego nell'insufficienza venosa cronica, nelle ulcere venose e nelle emorroidi. *Drugs* 2003; 63: 71-100.
- Mariani F, Mancini S. Scleroterapia. Minerva Medica, Torino 2006.
- Nicolaidis AN. Malattia venosa cronica e interazione leucociti-endotelio: dai sintomi all'ulcera. *Angiology* 2005; 56 (Suppl 1): 11-9.
- Pagni A. La fitoterapia non è una pratica non convenzionale (www.farmacovigilanza.com)
- Takase S, Pascarella L, Lerond L et al. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. *Eur J Endovasc Surg* 2004; 28: 484-93.