



**RBPCA pubblicata il 19 agosto 2025
Aggiornamento 5 novembre 2025**

Società Italiana di Flebologia e Linfologia
Società Italiana di Medicina e Chirurgia Rigenerativa Polispecialistica
International Union of Phlebology
Lymphatic Education Research Network
Venous-Lymphatics World International Network Foundation

**RACCOMANDAZIONI MULTI-SPECIALISTICHE
PER L'APPROPRIATA E SOSTENIBILE GESTIONE
DELLA PATOLOGIA VENOSA E LINFATICA**



**Raccomandazioni multi-specialistiche per
l'appropriata e sostenibile gestione della patologia venosa e linfatica.**

Società Italiana di Flebologia e Linfologia

Società Italiana di Medicina e Chirurgia Rigenerativa Polispecialistica

International Union of Phlebology

Lymphatic Education Research Network

Venous-Lymphatics World International Network Foundation



INDICE

PANEL	3
INTRODUZIONE, RAZIONALE, OBIETTIVI ed AMBITI DI APPLICAZIONE	6
METODI	8
SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI E DELLE INDICAZIONI DI BUONA PRACTICA CLINICA	11
SINTESI DELLE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI	15
Indicazione di buona pratica clinica 1: Valutazione dell'arto inferiore edematoso	15
Raccomandazione 2: Procedure venose termiche tumescenti/non-termiche non-tumescenti	21
Raccomandazione 3: Stenting venoso ilio-femorale	31
Indicazione di buona pratica clinica 4: Gestione multi-specialistica del reflusso pelvico	36
Indicazione di buona pratica clinica 5: Trombo-profilassi procedurale venosa superficiale	42
Raccomandazione 6: Medicazioni avanzate per ulcere venose	47
Raccomandazione 7: Farmaci veno-attivi	52
Indicazione di buona pratica clinica 8: Prescrizione elastocompressiva	62
Indicazione di buona pratica clinica 9: Trattamento del linfedema	67
Raccomandazione 10: Trattamento del lipedema	73
Indicazione di buona pratica clinica 11: Screening Doppler negli inestetismi venosi	78
Raccomandazione 12: Plasma Ricco di Piastrine nel trattamento delle ulcere venose	83
Indicazione di buona pratica clinica 13: Nutrizione flebo-linfologica	88
Indicazione di buona pratica clinica 14: Impatto posturale sul drenaggio veno-linfatico	93
Raccomandazione 15: Idroterapia veno-linfatica	98
CONCLUSIONI	103
CONSIDERAZIONI FINALI DEI REVIEWER INTERNAZIONALI INDIPENDENTI	104
CONSIDERAZIONI DELLA RAPPRESENTANZA DEI PAZIENTI	105
APPENDICE 1: META-ANALYSIS prodotta dal gruppo di ricerca per la raccomandazione 12	109
APPENDICE 2: MEDICINA VENO-LINFATICA DI GENERE	117
APPENDICE 3: TELE-MEDICINA VENO-LINFATICA	120
APPENDICE 4: DICHIARAZIONI	123
REFERENZE	124

PANEL

Coordinatori

- prof. Sergio Giancesini
(Società Italiana di Flebologia e Linfologia, Flebo-linfologia, Chirurgo)
- prof. Massimo Danese
(Società Italiana di Medicina e Chirurgia Rigenerativa Polispecialistica, Flebo-linfologia, Chirurgo)

Metodologi

- prof. Gordon Guyatt
(GRADE Group CANADA, Metodologia di Ricerca Sanitaria, Epidemiologo e Biostatistico)
- dr. Joao Pedro Lobo Lima
(McMaster University, Metodologia di Ricerca Sanitaria, PhD(c))

Bibliotecario

- Rachel Couban, MA, MIST, AHIP (McMaster University, Ricerca Scientifica, Bibliotecaria)

Statistico

- prof. Danila Azzolina (Università degli Studi di Napoli Federico II, Statistica, Biostatistica)

Estrazione della letteratura

- dr. Maria Portugal (Hospital Albert Einstein, Sao Paulo-Brasile, Flebo-linfologia, Chirurgo)
- prof. Sergio Giancesini
(Società Italiana di Flebologia e Linfologia, Flebo-linfologia, Chirurgo)

Gruppo di Sviluppo

1. ALQEDRAH Deena (Dubai Health Authority, Flebo-linfologia, Chirurgo)
2. CAPPELLO Enrico (IRCCS Neuromed, Flebo-linfologia, Chirurgo)
3. CHI Yung Wei (University of California Davis, Flebo-linfologia, Internista)
4. DANESE Massimo
(Società Italiana di Medicina e Chirurgia Rigenerativa Polispecialistica, Flebo-linfologia, Chirurgo)
5. DOGANCI Suat (Turkish Society of Phlebology, Flebo-linfologia, Chirurgo)
6. FARINA Michelangelo

- (Società Italiana di Medicina e Chirurgia Rigenerativa Polispecialistica, Flebo-linfologia, Chirurgo)
7. GIANESINI Sergio (Società Italiana di Flebologia e Linfologia, Flebo-linfologia, Chirurgo)
 8. HUSSEIN Emad (Ain Shams University, Flebo-linfologia, Chirurgo)
 9. LAZARASHVILI Zaza (International Union of Phlebology, Flebo-linfologia, Chirurgo)
 10. MALCHIODI Giuseppe (Società Italiana di Flebologia e Linfologia, Flebo-linfologia, Chirurgo)
 11. MARTINI Romeo (Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare, Angiologia, Angiologo)
 12. MATTALIANO Vincenzo (Associazione Italiana Ulcere Cutanee, Flebo-linfologia, Chirurgo)
 13. MO Makoto (Yokohama University, Flebo-linfologia, Chirurgo)
 14. MOSTI Giovanni (Clinica Barbantini di Lucca, Flebo-linfologia, Cardiologo)
 15. RIAL Rodrigo (International Union of Phlebology, Flebo-linfologia, Chirurgo)

Gruppo di Supervisione

1. ALLEGRA Claudio (International Union of Phlebology, Angiologia, Angiologo)
2. AVRUSCIO Giampiero
(Università degli Studi di Padova, Angiologia, Angiologo)
3. PAGANO Maurizio (Società Italiana di Flebologia e Linfologia, Flebo-linfologia, Chirurgo)
4. ROMANELLI Marco (World Union of Wound Healing Societies, Dermatologia, Dermatologo)
5. SAGGINI Raoul
(Società Italiana di Medicina Riabilitativa Interventistica Multi-disciplinare, Fisiatria, Fisiatra)

Contributi multi-specialistici

1. ANGIOLOGIA: dr. Romeo Martini
(Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare, Angiologia, Angiologo).
2. DERMATOLOGIA:
prof. Marco Romanelli (World Union of Wound Healing Societies, Dermatologia, Dermatologo).
3. DIETOLOGIA:
dr. Annalisa Maghetti
(Associazione Italiana di Dietologia e Nutrizione Clinica, Dietologia, Dietologa)
4. ECONOMIA SANITARIA:
prof.ssa Emidia Vagnoni (Università degli Studi di Ferrara, Economia Sanitaria, Economista)

5. **MEDICINA GENERALE:**
dr. Francesco Noce (Società Italiana di Medicina Generale, Medicina Generale, Medico Generale)
6. **MEDICINA DI GENERE:**
prof. Anna Maria Moretti (International Gender Medicine Society, Medicina di Genere, Pneumologa)
7. **GINECOLOGIA:**
dr. Luca Gianaroli (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia, Disordini pelvici, Ginecologo)
8. **FLEBOLOGIA E LINFOLOGIA:**
dr. Maurizio Pagano (Società Italiana di Flebologia e Linfologia, Flebo-linfologia, Chirurgo)
9. **FISIATRIA:**
prof. Raoul Saggini
(Società Italiana di Medicina Riabilitativa Interventistica Multi-disciplinare, Fisiatria, Fisiatra)
10. **MEDICINA RIGENERATIVA:**
prof. Massimo Danese
(Società Italiana di Medicina Riabilitativa Interventistica Multi-disciplinare, Flebo-linfologia, Chirurgo)
11. **MEDICINA SPORTIVA:**
prof. Antonio Tessitore (Università degli Studi di Roma Foro Italico, Metodi e Didattiche delle Attività Sportive, Laureato Magistrale in Scienza e Tecnica dello Sport)
12. **TELEMEDICINA:**
prof. Antonio Gaddi (Società Italiana di Telemedicina, Telemedicina, Internista)
13. **MEDICINA TERMALE:** prof. Marco Vitale
(Fondazione per la Ricerca Scientifica Termale, Idrologia Medica, Ematologo)

Revisori internazionali

- STOUGHTON Julianne (Harvard University, Flebo-linfologia, Chirurgo)
- ROCKSON Stanley (Stanford University, Linfologia, Cardiologo).

Auspici Organizzazioni Scientifiche Globali

- International Union of Phlebology
- Lymphatic Education Research Network
- venous-lymphatic World International Network foundation

Rappresentanza dei Pazienti

- Anna Maisetti

INTRODUZIONE, RAZIONALE, OBIETTIVI ed AMBITI DI APPLICAZIONE

L'evoluzione umana da quadrupede a bipede ha portato alla naturale esposizione alla forza di gravità e alla conseguente ipertensione venosa e linfatica. Il fenomeno, insieme al costante incremento del sedentarismo, dell'obesità e dell'età media della popolazione, giustifica l'impatto della patologia venosa cronica e linfatica, con una prevalenza superiore al 50% ed un costo fino al 2% dei budget sanitari nazionali dei paesi sviluppati. Inoltre, l'alterato drenaggio venoso non rappresenta solamente una problematica estetica, considerando il significativo aumento del rischio trombo-embolico (principale causa di morte prevenibile), il possibile associato disordine venoso pelvico potenzialmente responsabile di un dolore addominale presente in una donna su tre, nonché il rischio ulcerativo cutaneo. La letteratura recente dimostra anche come l'infiammazione endoteliale venosa e linfatica sia associata ad un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare, confermando la necessità di un approccio multi-disciplinare, includente la Medicina Riabilitativa, la Ginecologia, la Dermatologia, la Cardiologia, e molte altre Specialità Mediche. Questo è particolarmente evidente in un'epoca digitale in cui la misinformazione può essere diffusa come una sorta di "infodemia", facilmente ed esponenzialmente condivisa globalmente. Il nostro gruppo di ricerca internazionale, partendo da un progetto di disegno italiano, ha precedentemente riunito 71 società scientifiche ed 83 rappresentanze nazionali, portando alla pubblicazione di un ampio documento su questo argomento, presentandone i risultati al Padiglione Italia dell'Expo Universale di Dubai.¹ L'iniziativa ha seguito una precedente pubblicazione internazionale in cui sempre il nostro gruppo di ricerca aveva riportato le similitudini e le controversie fra le linee guida flebo-linfologiche dei diversi paesi, sottolineando la necessità di raccomandazioni nazionali in linea con le specifiche nazionali, pur al contempo mantenendo un'oggettiva valutazione omogenea della letteratura scientifica disponibile globalmente, secondo la visione di globalizzare l'evidenza, nazionalizzando la raccomandazione.² Una brochure multi-lingue riassume il contenuto dell'ampio documento scientifico è stato prodotto per garantire la fruibilità al paziente.³ Ad oggi, in Italia, non esistono linee guida registrate presso l'Istituto Superiore di Sanità, configurando conseguentemente l'urgente necessità di un documento di buone pratiche cliniche assistenziali. L'azione corrente del nostro gruppo di ricerca unisce rappresentanze istituzionali di diverse specialità mediche coinvolte nella gestione della patologia venosa e linfatica insieme a massime expertise tecniche nel campo della statistica, dell'economia sanitaria, con il fine comune di produrre un documento metodologicamente opportuno che possa fornire raccomandazioni appropriate nel contesto

italiano, offrendo un esempio di approccio olistico basato sull'evidenza, grazie al coinvolgimento di massimi esperti nazionali ed internazionali. Il razionale del progetto parte dall'osservazione di come i disordini venosi e linfatici presentino una complessità che spazia dalla micro alla macrocircolazione, dal minimo disturbo estetico alle condizioni più impattanti la salute del paziente, quali l'ulcerazione cutanea, finanche potenzialmente letali quali il trombo-embolismo venoso. Il correlato approccio assistenziale richiede una profonda conoscenza in diversi settori della Medicina. Ad oggi, nel mondo, la flebologia e la linfologia vengono praticate da diverse Specialità, con una predominanza nazionale diversa da nazione a nazione: a seconda del paese si riscontra una prevalenza di pratica cardiologica, dermatologica, di medicina interna, radiologia, chirurgia, fisioterapia o semplicemente di medicina generale. Secondo la Società Mondiale dedicata alla Flebologia e Linfologia, un documento di clinical governance dedicato alla pratica veno-linfatica moderna deve includere contributi da professionisti provenienti da tutte le aree specialistiche da noi coinvolte in questo lavoro. Allo stesso modo, è fortemente auspicabile che, pur nel rispetto della contestualizzazione nazionale della raccomandazione, esperti internazionali supervisionino la produzione delle raccomandazioni al fine di garantire consistenza nella valutazione della certezza delle evidenze raccolte, valutando puntualmente l'appropriatezza e sostenibilità dell'indicazione e finale. Lo scopo del qui presentato Italian VALID (Vein And Lymphatic International Document) project è di produrre dunque appropriate raccomandazioni per la gestione della patologia venosa e linfatica nel contesto nazionale italiano, coinvolgendo le varie specialità a contatto con questa tipologia di pazienti, in una collaborazione con massimi esperti internazionali che possano identificare e produttivamente analizzare eventuali elementi discordanti con le linee guida internazionali. Il presente documento si caratterizza per l'oggettiva analisi della letteratura condotta in sinergia con rappresentanti del GRADE Group (referente, prof. Gordon Guyatt, McMaster University, CANADA), per le considerazioni di sostenibilità e di fattibilità orientata al paziente. Un'attenzione speciale viene data poi al coinvolgimento della Medicina di Genere e della Telemedicina. Il lavoro qui presentato offre una base per lo sviluppo dei principi di prioritizzazione finalizzati alla miglior gestione delle liste d'attesa e dell'allocazione delle risorse. Il progetto gode degli auspici della Società Mondiale dedicata alla Patologia Venosa e Linfatica (International Union of Phlebology), della venous-lymphatic World International Network foundation e del Lymphatic Education & Research Network. Il documento è già stato scritto anche in inglese per permettere l'interscambio internazionale.

METODI

I due coordinatori del progetto (prof. Sergio GIANESINI, prof. Massimo DANESE), secondo norme procedurali indicate dall'Istituto Superiore di Sanità, hanno identificato il GRUPPO DI SVILUPPO composto da 15 membri. I candidati sono stati scelti sulla base delle loro oggettive capacità scientifico-cliniche, combinando esperti nazionali (8/15) e provenienti da tutti i continenti (7/15) al fine di garantire la conduzione di una revisione della letteratura disponibile e, al contempo, una contestualizzazione nazionale delle raccomandazioni (Fig. A). La ricerca della letteratura scientifica è stata supervisionata dal prof. Gordon Guyatt (GRADE Group, McMaster University, CANADA) e dal dr. Joao Pedro Lobo Lima (GRADE Group, McMaster University, CANADA) ed è stata basata sulla valutazione di meta-analisi già pubblicate, sulla creazione di una nuova meta-analisi relativa all'utilizzo del Platelet-Rich-Plasma nel trattamento dell'ulcerazione venosa eseguita dagli stessi autori del presente documento. Ove, pur eliminando i limiti temporali delle pubblicazioni ricercate ed includendo studi osservazionali, non si siano riscontrate evidenze dirette, si è proceduto mediante evidenze indirette alla formulazione di Indicazione di Buona Pratica Clinica, secondo i cinque requisiti espressi dal GRADE e qui riportati:⁴

1. L'affermazione è realmente necessaria nel contesto dell'attuale pratica clinica.
2. L'implementazione dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica, al netto, risulta in un ampio e positivo effetto, a seguito della considerazione di tutti i risultati rilevanti e delle possibili conseguenze a valle.
3. Raccogliere e riassumere l'evidenza rappresenterebbe un misuse delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.
4. L'evidenza indiretta è connessa ad un ben documentato, chiaro ed esplicito razionale.
5. L'affermazione è chiara ed attuabile.

Per ognuno dei sopraccitati cinque punti, è stato riportato il dettaglio contestualizzato a ciascuna singola indicazione di buona pratica clinica. Una bibliotecaria professionista, Rachel Couban, MA, MIST, AHIP (GRADE Group, McMaster University, CANADA), è stata coinvolta nella formulazione delle stringhe di ricerca e nell'identificazione della letteratura. Una professoressa di Statistica e Metodologia Scientifica è stata coinvolta nel disegno e nell'esecuzione progettuale (prof.ssa Danila Azzolina, Università degli Studi di Ferrara). Il GRUPPO DI SVILUPPO ha identificato 15 tematiche secondo metodologia PICO, considerandole di massima priorità nell'attuale gestione della patologia venosa e linfatica. Secondo indicazione del Manuale

dell'Istituto Superiore di Sanità, un GRUPPO DI SORVEGLIANZA costituito da 5 massimi esperti nazionali ha valutato l'appropriatezza delle PICO suggerite, utilizzando una scala a 9 punti Likert.⁵ Successivamente, il GRUPPO DI SVILUPPO è stato diviso in 15 sottogruppi di lavoro costituiti da 9 elementi ciascuno, dedicati alle 15 PICO, con l'obiettivo di analizzare la correlata letteratura ed impostare le relative raccomandazioni. La ricerca è stata compiuta da due reviewer indipendenti su Epistemonikos e Medline. I termini della ricerca Booleana sono riportati in ciascuna sezione dedicata alle varie raccomandazioni. Le meta-analisi e gli studi randomizzati sono stati limitati alla lingua inglese e agli ultimi 10 anni (1 settembre 2014 - 1 settembre 2024). Il dettaglio della strategia di ricerca, dei criteri di inclusione ed esclusione e di selezione degli studi sono rinvenibili in ciascuna sezione di raccomandazione. Il sistema 2020 PRISMA è stato utilizzato per riportare i risultati della ricerca stessa.⁶ Tutti i disaccordi sono stati risolti mediante discussione fra i due revisori indipendenti (Maria PORTUGAL, Sergio GIANESINI) senza necessità di una terza parte. Il software COVIDENCE è stato utilizzato nella selezione dei record acquisiti dalla ricerca al fine di verificarne la potenziale inclusione rispetto ai criteri di inclusione ed esclusione (Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia). Il Gruppo di Sviluppo ha utilizzato il "GRADE Group Evidence to Decision frameworks model" per riportare strutturate e trasparenti raccomandazioni seguenti alla revisione delle meta-analisi.⁷ Tutte le raccomandazioni e affermazioni di buona pratica hanno raggiunto consenso unanime tra gli esperti del Gruppo di Sviluppo. Il concetto di appropriatezza ha seguito la definizione di Brook: "L'atteso beneficio in termini di salute (ad esempio un aumento dell'aspettativa di vita, il sollievo dal dolore, la riduzione dell'ansia, una migliorata capacità funzionale) supera le attese conseguenze negative (ad esempio la mortalità, l'ansia il dolore, la perdita di giorni lavorativi) in misura sufficientemente ampia da giustificare l'atto, non considerando l'impatto economico".^{8,9} Seguendo il manuale per le Buone Pratiche Cliniche Assistenziali dell'Istituto Superiore di Sanità, gli esperti non hanno tenuto in considerazione la costo-efficacia per arrivare alla raccomandazione finale, anche alla luce della mancanza di dati in letteratura. Ogni raccomandazione è stata comunque accompagnata da una sezione tecnica sviluppata dal Dipartimento di Economia dell'Università di Ferrara, fornendo una base per un successivo progetto di ricerca dedicato, coinvolgente anche le istituzioni, i pazienti e le assicurazioni. Il Gruppo di Supervisione ha riportato l'approvazione di tutte le quindici raccomandazioni. Considerando la natura multi-specialistica della patologia venosa e linfatica, esperti di 13 organizzazioni sono stati invitati a revisionare l'intero documento. Gli eventuali

commenti provenienti da questo gruppo sono stati discussi dal Gruppo di Sviluppo e dal Gruppo di Supervisione ed inclusi nel documento in caso di raggiungimento di un accordo superiore al 70% dei partecipanti ai due gruppi sopramenzionati. Due revisori indipendenti (Julianne STOUGHTON, Harvard University; Stanley ROCKSON, Stanford University) hanno revisionato l'intero documento al fine di garantirne ulteriore prova di validità di metodologia e contenuto, analizzando inoltre eventuali discrepanze con linee guida di altri paesi. Il commento finale di questi due revisori è stato incluse in un capitolo dedicato.

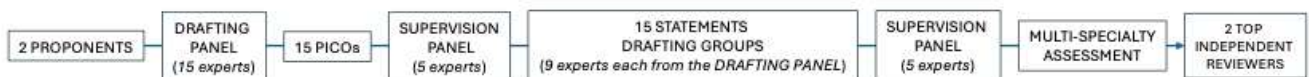


Fig. A: Processo produttivo documentale.

UTENTI TARGET

Il presente documento intende offrire un aggiornamento sulla buona pratica corrente, basata su evidenza scientifica traslata in principi di appropriatezza clinica. In alcun modo le raccomandazioni fornite da questo lavoro scientifico possono rappresentare un'indicazione assoluta ed i professionisti sanitari devono sempre contestualizzare lo specifico singolo caso, applicando al meglio le loro conoscenze e la loro etica, insieme alla massima attenzione circa le necessità e preferenze del paziente. Gli utenti target del presente documento di raccomandazioni di buona pratica clinica assistenziale sono gli specialisti coinvolti nella diagnosi e cura della patologia venosa e linfatica degli arti inferiori, tra cui specialisti di medicina e chirurgia vascolare, angiologia, chirurgia generale, cardiologia, medicina interna, medicina dello sport, dietologia, fisiatria, dermatologia, radiologia. Il documento è indirizzato anche agli specialisti di Medicina Generale, nonché alle professioni sanitarie quali infermieristica e fisioterapia. Il documento focalizza sull'appropriatezza delle cure, sottolineando anche aspetti di sostenibilità, per cui anche decisori di politica sanitaria rientrano nel target. Il documento risulta utile tanto nell'analisi delle attuali evidenze scientifiche, riportate con analisi di certezza dell'evidenza stessa, quanto nell'identificazione degli argomenti di ricerca ancora da sviluppare. Le 15 raccomandazioni ed affermazioni di buona pratica fornite sono di supporto per il professionista sanitario ed i decisori di politica sanitaria attraverso l'identificazione di futuri opportuni percorsi diagnostico-terapeutici.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI E
DELLE INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Indicazione di buona pratica clinica 1: **Valutazione dell'arto inferiore edematoso**

In caso di gonfiore all'arto inferiore, è appropriato integrare un'indagine eco-color-Doppler con la visita di un medico esperto (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

Raccomandazione 2: **Procedure endovenose termiche tumescenti/non-termiche non-tumescenti**

2.1) Per il trattamento della malattia venosa cronica associata a reflusso della grande safena si suggerisce la radiofrequenza o il laser 1470 nm come prima scelta rispetto alle altre tecniche procedurali, in assenza di controindicazioni tecniche.

2.2) In specifici casi, dopo attenta valutazione medica, includente una dettagliata indagine delle necessità e caratteristiche del paziente, specifiche colle possono venire utilizzate per la soppressione del reflusso della grande safena, senza differenze significative in termini di recidive anatomiche e qualità di vita rispetto alla radiofrequenza ed al laser 1470 nm.

2.3) In mani esperte ed in pattern di reflusso specifici, si suggeriscono le procedure di risparmio della safena rispetto all'ablazione totale.

2.4) Non si suggerisce l'ablazione mecano-chimica in paragone alla radiofrequenza, al laser e alla colla nel trattamento di safene interne con calibro superiore ai 7 mm.

2.5) Nel trattamento della safena interna refluyente, si suggerisce la microfoam endovenosa di polidocanolo rispetto alla radiofrequenza, al laser e alla chirurgia solo nei pazienti non elegibili alla radiofrequenza/laser/chirurgia. In Italia, l'unica concentrazione attualmente autorizzata in schiuma dall'AIFA è costituita da polidocanolo 3% e limitata all'utilizzo per il trattamento di safene interne incompetenti di calibro tra i 4 e gli 8 mm, secondo metodo Tessari (Gazzetta Ufficiale n. 50 del 28 febbraio 2019, codice 19A01287), per cui si raccomanda una pratica clinica aderente alle indicazioni dell'AIFA stessa.

2.6) Si suggerisce la chirurgia venosa in casi ad alto rischio di recidiva safeno-femorale e con significativo sovraccarico emodinamico giunzionale rispetto alle tecniche endovenose.

2.7) Si suggerisce di specificare al paziente in fase di consenso informato la presenza di un corpo estraneo seguente l'iniezione di colla, le possibili conseguenti reazioni allergiche e la formazione di granulomi.

2.8) Si suggerisce che i professionisti sanitari conoscano la diversa quantità e qualità di letteratura prodotta nell'investigazione dei vari device.

(raccomandazione DEBOLE, a FAVORE dell'intervento, con MOLTO BASSA certezza di evidenza).

Raccomandazione 3: **Stenting venoso ilio-femorale**

In pazienti affetti da stenosi venosa ilio-femorale cronica trombotica e non, si suggerisce un trattamento conservativo che includa compressione graduata, esercizio fisico adattato, controllo ponderale, monitorato da esperti professionisti per almeno sei mesi prima di prendere in considerazione un eventuale stenting rispetto all'immediato posizionamento dello stent (raccomandazione DEBOLE, CONTRO l'intervento, con BASSA certezza di evidenza).

Indicazione di buona pratica clinica 4: **Gestione multi-specialistica del reflusso venoso pelvico**

In caso di reflusso venoso pelvico, una valutazione ginecologica prima di dare eventuale indicazione al trattamento vascolare è appropriata (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

Raccomandazione 5: **Trombo-profilassi post-procedurale venosa superficiale**

Gli interventi alle vene varicose possono essere complicati da eventi trombo-embolici per cui è appropriata un'attenta valutazione del rischio individuale, personalizzando lo schema profilattico ed evitando la stessa identica somministrazione a tutti i pazienti. E' opportuno utilizzare lo score di Caprini per impostare, senza determinare in maniera assoluta, la prescrizione trombo-profilattica (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

Raccomandazione 6: **Medicazioni avanzate per ulcere venose**

Si suggeriscono medicazioni a base di schiume di poliuretano per le ulcere venose essudanti ed a base di argento per le lesioni localmente infette rispetto al solo debridement e compressione (raccomandazione DEBOLE, a FAVORE dell'intervento, con BASSA certezza di evidenza).

Raccomandazione 7: **Farmaci veno-attivi**

In caso di edema e/o dolore all'arto inferiore di origine venosa, si suggerisce mpff, calcio dobesilato, rutoside, rusus o sulodexide rispetto a nessun trattamento. La differente qualità delle evidenze disponibili per i diversi farmaci deve essere conosciuta sia dal medico che dal paziente (raccomandazione DEBOLE, a FAVORE dell'intervento, con certezza di evidenza da MOLTO BASSA a MODERATA).

Indicazione di buona pratica clinica 8: **Prescrizione elastocompressiva**

È appropriato che la compressione graduata per la dolenzia dell'arto inferiore da disordine venoso e/o linfatico sia prescritta da un professionista sanitario esperto (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

Indicazione di buona pratica clinica 9: **Trattamento del linfedema**

In caso di linfedema dell'arto inferiore, è appropriato che il trattamento conservativo sia eseguito da esperti professionisti per almeno tre mesi prima di eventualmente considerare un approccio chirurgico. Sia l'approccio conservativo che chirurgico devono essere offerti solo da centri di alta specializzazione, senza mai interrompere i protocolli conservativi, anche dopo eventuale procedura chirurgica svoltasi con successo (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

Raccomandazione 10: **Trattamento del lipedema**

In pazienti affetti da lipedema, si suggerisce dieta chetogenica e liposuzione solo in casi selezionati, caratterizzati da un significativo impatto sulla qualità di vita e dopo almeno sei mesi di improduttivo trattamento conservativo da parte di centri specializzati rispetto a nessun trattamento (raccomandazione DEBOLE, CONTRO l'intervento, con MOLTO BASSA certezza di evidenza).

Indicazione di buona pratica clinica 11: **Screening Doppler nel trattamento degli inestetismi venosi**

È appropriato eseguire uno screening mediante eco-color-Doppler venoso prima del trattamento degli inestetismi venosi dell'arto inferiore (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

Raccomandazione 12: **Plasma Ricco di Piastrine nel trattamento delle ulcere venose**

Si suggerisce il Plasma Ricco di Piastrine (PRP) nelle ulcere venose difficili da guarire rispetto al solo debridement e compressione (raccomandazione DEBOLE, a FAVORE dell'intervento, con BASSA certezza di evidenza).

Indicazione di buona pratica clinica 13: **Nutrizione flebo-linfologica**

Nei pazienti affetti da disturbi veno-linfatici degli arti inferiori, è opportuno evitare l'obesità e l'eccessiva magrezza, favorendo invece l'idratazione. Non si riscontrano evidenze a supporto di specifiche diete o cibi o bevande che dimostrino un significativo impatto sul drenaggio venoso-linfatico (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

Indicazione di buona pratica clinica 14: **Impatto posturale sul drenaggio veno-linfatico**

Nei pazienti affetti da disturbi veno-linfatici degli arti inferiori è opportuno valutare clinicamente eventuali disturbi posturali, eventualmente aggiungendo un'analisi del cammino in caso di dubbio e/o necessità di approfondimento diagnostico (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

Raccomandazione 15: **Idroterapia veno-linfatica**

Nei pazienti affetti da disturbi veno-linfatici degli arti inferiori, si suggerisce uno specifico protocollo di esercizio idrochinesiterapico rispetto all'esercizio a secco (DEBOLE raccomandazione, a FAVORE dell'intervento, con BASSA certezza di evidenza).

SINTESI DELLE EVIDENZE DELLE RACCOMANDAZIONI E
DELLE INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Indicazione di buona pratica clinica 1:

Valutazione dell'arto inferiore edematoso

In caso di gonfiore all'arto inferiore, è appropriato integrare un'indagine eco-color-Doppler con la visita di un medico esperto (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

RAZIONALE

Il gonfiore dell'arto inferiore è un segno frequente ed aspecifico che può essere originato da cause eterogenee e potenzialmente sovrapposte, direttamente o indirettamente coinvolgenti il sistema venoso e linfatico.⁹ Lo scenario clinico varia da condizioni di lunga durata fino ad emergenze mediche acute richiedenti immediato intervento, come ad esempio una trombo-embolia venosa. L'eco-color-Doppler rappresenta uno strumento fondamentale nell'iter diagnostico, con una specificità superiore al 90% per la trombosi venosa e l'identificazione del reflusso.¹⁰ La stessa indagine ecografica può rivelare alterazioni linfatiche e le caratteristiche del lipedema, come possibili origini dell'edema stesso.^{11,12} Ciononostante, immagini patognomiche ultrasonografiche sia per il linfedema che per il lipedema non sono ancora state identificate¹³ e la variabilità inter-osservatore e l'accuratezza dell'ecografia venosa sono da tenere in considerazione.¹⁴ Inoltre, molte sono le possibili cause di edema che agiscono in potenziale sovrapposizione, determinando la necessità di un'appropriata contestualizzazione clinica del reperto ecografico. Tipici esempi sono i disturbi cardio-vascolari, la patologia epatica, i farmaci, le malformazioni vascolari, precedenti traumi e lo stesso stile di vita.¹⁵ La costo-efficacia dell'ecografia vascolare è stata già dimostrata nel contesto della trombosi venosa

profonda.^{16,17} Tuttavia, dati relativi alla sostenibilità dello stesso esame per il gonfiore d'arto inferiore e dell'eventualmente associata visita specialistica non sono ancora disponibili secondo la ricerca della letteratura qui condotta. Allo stesso tempo, l'edema cronico dell'arto inferiore rimane una necessità di salute pubblica ancora non sufficientemente considerata,¹⁸ mentre il trombo-embolismo venoso continua a rappresentare una delle principali cause di morte prevenibile, richiedendo dunque l'attenzione della governance clinica.¹⁹ Per le ragioni ed evidenze soprariportate, questo panel di esperti considera appropriato associare sempre una visita specialistica veno-linfatica al riscontro ecografico condotto per gonfiore d'arto inferiore: questo permette una diagnosi precoce di un possibile misconosciuto alterato drenaggio veno-linfatico o la corretta pianificazione terapeutica di una già nota alterazione emodinamica. Gli esperti di questo gruppo di lavoro suggeriscono lo sviluppo di futuri filoni di ricerca dedicati alla costo-efficacia dell'aggiunta di una consulenza veno-linfatica all'indagine ecografica.

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA:

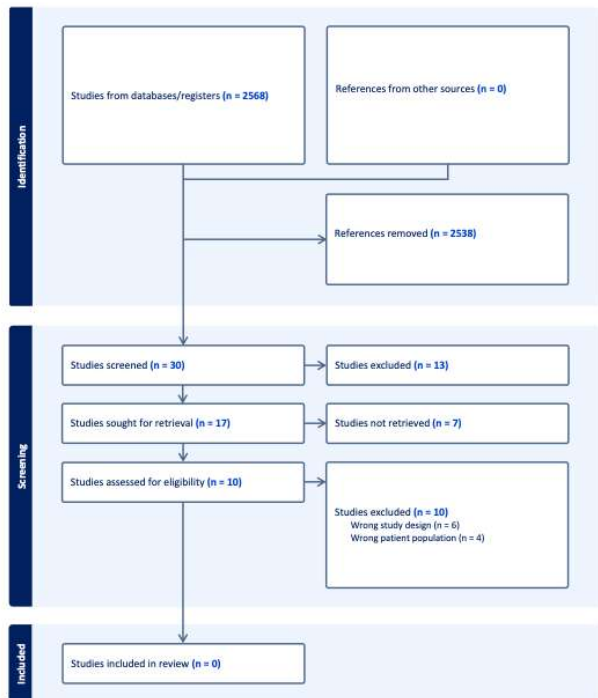
Le considerazioni di sostenibilità economica circa l'aggiunta di una consulenza specialistica portano alla valutazione della stessa sostenibilità della consulenza in generale. Un'analisi dell'impatto economico dovrebbe essere sviluppata.²⁰ I costi diretti correlati all'utilizzo delle risorse necessari per erogare il servizio possono essere calcolati in pochi elementi selezionati fra gli elementi di performance: il tempo del professionista, i beni materiali, i consumabili ed i costi generali. Sfortunatamente, la maggior parte degli studi usa tariffari come surrogati del costo intero del servizio, rimandando ad un concetto completamente differente. Un costo medio di consulto dovrebbe essere determinato per supportare l'analisi economica. La letteratura come quella di Goldberg et al riporta i costi operativi delle specifiche procedure, ma non dei consulti.²¹

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: nei pazienti con gonfiore d'arto inferiore (P), è l'eco-color-Doppler seguito da valutazione clinica (I) rispetto al solo eco-color-Doppler (C) più appropriato nella diagnostica veno-linfatica (O)?

- STRINGA DI RICERCA: (ultrasound.ti. OR ultrasound.ab.) AND (swelling.ti. OR edema.ti. OR swelling.ab. OR edema.ab.) AND (lower limb*.ti. OR leg*.ti. OR lower limb*.ab. OR leg*.ab.).

- PRISMA



- **INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA**

1. **L'affermazione è realmente necessaria nel contesto dell'attuale pratica clinica.**

I pazienti affetti da edema dell'arto inferiore, nel caso della refertazione ecografica di una normale drenaggio veno-linfatico, sono sottoposti al rischio della mancata identificazione di altre possibili cause organiche e di stile di vita, richiedenti approccio specialistico. Allo stesso tempo, nel caso di refertazione ecografica positiva per disturbo veno-linfatico, si esprime il rischio di un eccesso di trattamento per tutti quei casi di compensazione clinica spontanea. Una visita specialistica si pone come garanzia del diritto alle cure appropriate.

2. **L'implementazione dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica clinica, al netto, risulta in un ampio e positivo effetto, a seguito della considerazione di tutti i risultati rilevanti e delle possibili conseguenze a valle.**

Una valutazione specialistica di completamento all'indagine ecografica ottimizza l'appropriatezza di tutto lo scenario di gestione clinica dell'edema dell'arto inferiore, evitando dilazioni temporali con possibile esacerbazione del quadro clinico, prevenendo quadri evolutivi veno-linfatici, promuovendo una medicina di precisione.

3. **Raccogliere e riassumere l'evidenza rappresenterebbe un misuso delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.**

Alla luce dell'evidente beneficio ed in assenza di possibili rischi insiti nell'integrare un'indagine ecografica con una visita specialistica, nonché considerando l'assenza di studi mirati sull'argomento, una dettagliata ricerca e relativa sistematizzazione vengono considerate inappropriate.

4. **L'evidenza indiretta è connessa ad un ben documentato, chiaro ed esplicito razionale.**

La ben documentata complessità diagnostica dell'eziologia multifattoriale dell'edema dell'arto inferiore e del relativo approccio terapeutico rappresenta chiaro ed esplicito razionale all'esecuzione di una visita specialistica a completamento dell'indagine ecografica.

5. **L'affermazione è chiara ed attuabile.**

L'affermazione è chiara e facilmente attuabile, in particolar modo ove lo stesso specialista esegua l'indagine ecografica.

Process for developing good practice statement	Supporting information	Verification																				
<i>Write Good Practice Statement</i>																						
Does the statement follow a PICO prioritization process?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → 1) Explain why the PICO question was not prioritized but is being addressed → avoid developing any type of actionable statement that acts as an independent response to the PICO question.																						
Are the Population and Intervention components clear?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → Check whether you are developing an implementation consideration (refer to flow chart in Lotfi et al.(8))																						
Items to complete	Supporting information	Verification																				
All the following criteria must be fulfilled to consider the statement a GPS.																						
(1) Message is really necessary in regard to actual health care practice		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(2) Implementing the GPS results in a large net positive consequence (i.e. satisfy several evidence to decision (EtD) criteria) after consideration of all relevant outcomes and potential downstream consequences ** check the criteria considered in the development of the GPS.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evidence-to-Decision criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Importance of the problem</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty in effects</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Variability and certainty in the importance of outcomes</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Magnitude of resource requirements</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty of evidence of resource use</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Cost-effectiveness</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Equity</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Acceptability</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Feasibility</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Evidence-to-Decision criteria		Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>	Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>	Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>	Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	Equity	<input checked="" type="checkbox"/>	Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>	Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>
Evidence-to-Decision criteria																						
Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Equity	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>																					
(3) Collecting and summarizing the evidence is a poor use of a guideline panel's limited time, energy or resources. The opportunity cost of collecting and summarizing the evidence is large and can be avoided.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(4) There is a well-documented clear and explicit rationale connecting the indirect evidence		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(5) Clear and actionable (This criterion should apply to any developed statement. For example, all formal recommendations are clear and actionable)		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
<i>Final judgement</i>																						
Did you answer Yes to all of the above?	<input checked="" type="checkbox"/> Yes Development as GPS is appropriate <input type="checkbox"/> No Development as GPS is not appropriate → Revisit the PICO question and the importance of addressing it.																					

Tab. 1A: Indicazione di Buona Pratica Clinica checklist per l'affermazione 1.⁴

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/accettabilità
Nei pazienti con gonfiore d'arto inferiore (P), è l'eco-color-Doppler seguito da valutazione clinica (I) rispetto al solo eco-color-Doppler (C) più appropriato nella diagnostica veno-linfatica (O)?	Alla luce dell'evidente beneficio ed in assenza di possibili rischi insiti nell'integrare un'indagine ecografica con una visita specialistica, nonché considerando l'assenza di studi mirati sull'argomento, una dettagliata ricerca e relativa sistematizzazione viene considerata inappropriata.	In caso di gonfiore all'arto inferiore, è appropriato integrare un'indagine eco-color-Doppler con la visita di un medico esperto.	Contestualizzare l'indagine ecografica nel corretto scenario clinico tramite visita specialistica protegge il paziente tanto da mancate quanto da eccessive cure, potenzialmente generate da una mancata stretta correlazione tra dato ecografico e clinico. Trattandosi di indagine non invasiva ecografica associata a visita, non sussistono rischi significativi. Si aggiunge inoltre il beneficio organizzativo sanitario nell'evitare ulteriori indagini potenzialmente ed inutilmente eseguite senza guida specialistica.	affermazione di buona pratica clinica	La presente affermazione di buona pratica si basa sulla necessaria contestualizzazione clinica del dato ecografico, essendo quest'ultimo non direttamente sempre correlato alla manifestazione sintomatologica del paziente. La preferenza è per il trattamento della persona piuttosto che del dato tecnico espresso dall'ecografo.	Il presente lavoro non è dedicato alla valutazione della costo-efficacia: un elemento fondamentale da prendere in considerazione in futuri studi è la costo-efficacia ed il potenziale impatto positivo nella gestione temporale portato da un'opportuna visita specialistica.	La fattibilità dell'affermazione di buona pratica è alta considerando la semplice integrazione dell'indagine ecografica con una visita specialistica, ancor più se l'indagine ecografica stessa viene condotta dallo specialista. L'accettabilità è massima e di gradimento del paziente che può così godere di una più completa analisi delle sue problematiche.

Tab. 1B: Evidence to Decision Framework, Indicazione di buona pratica clinica 1.

• APPLICABILITÀ

- A) **Fattori facilitanti:** i servizi di diagnostica e consulenza specialistica sono già attivi, rendendo necessario dunque solo un collegamento fra i due. Il già esistente servizio di Medicina Generale può raccogliere il dato ecografico e specialistico del paziente per un corretto follow-up olistico.
- B) **Ostacoli:** non presenti ad eccezione dell'eventuale costo della visita specialistica, potenzialmente assorbibile dalla miglior gestione della patologia e dal conseguente contenimento dei costi associati alla stessa.
- C) **Suggerimenti e strumenti:**
1. Coinvolgimento della Medicina Generale per il follow-up degli eventuali controlli ecografici e clinici nel tempo.
 2. Promozione dell'esecuzione dell'indagine ecografica da parte dello stesso specialista incaricato della valutazione clinica.
- D) **Potenziali implicazioni sulle risorse:** aumento delle prestazioni di consulenza ma riduzione dei costi associati alla cura grazie ad un'effettiva prevenzione dell'evoluzione della patologia.
- E) **Indicatori per il monitoraggio:**
1. Numero di visite specialistiche seguenti ad indagine ecografica per edema arto-inferiore.
 2. Percentuale di esami ecografici falsi positivi e negativi per stato patologico.

Raccomandazione 2:

Procedure endovenose termiche tumescenti/non-termiche non-tumescenti

2.1) Per il trattamento della malattia venosa cronica associata a reflusso della grande safena si suggerisce la radiofrequenza o il laser 1470 nm come prima scelta rispetto alle altre tecniche procedurali, in assenza di controindicazioni tecniche.

2.2) In specifici casi, dopo attenta valutazione medica, includente una dettagliata indagine delle necessità e caratteristiche del paziente, specifiche colle possono venire utilizzate per la soppressione del reflusso della grande safena, senza differenze significative in termini di recidive anatomiche e qualità di vita rispetto alla radiofrequenza ed al laser 1470 nm.

2.3) In mani esperte ed in pattern di reflusso specifici, si suggeriscono le procedure di risparmio della safena rispetto all'ablazione totale.

2.4) Non si suggerisce l'ablazione mecano-chimica in paragone alla radiofrequenza, al laser e alla colla nel trattamento di safene interne con calibro superiore ai 7 mm.

2.5) Nel trattamento della safena interna refluyente, si suggerisce la microfoam endovenosa di polidocanolo rispetto alla radiofrequenza, al laser e alla chirurgia solo nei pazienti non eleggibili alla radiofrequenza/laser/chirurgia. In Italia, l'unica concentrazione attualmente autorizzata in schiuma dall'AIFA è costituita da polidocanolo 3% e limitata all'utilizzo per il trattamento di safene interne incompetenti di calibro tra i 4 e gli 8 mm, secondo metodo Tessari (Gazzetta Ufficiale n. 50 del 28 febbraio 2019, codice 19A01287), per cui si raccomanda una pratica clinica aderente alle indicazioni dell'AIFA stessa.

2.6) Si suggerisce la chirurgia venosa in casi ad alto rischio di recidiva safeno-femorale e con significativo sovraccarico emodinamico giunzionale rispetto alle tecniche endovenose.

2.7) Si suggerisce di specificare al paziente in fase di consenso informato la presenza di un corpo estraneo seguente l'iniezione di colla, le possibili conseguenti reazioni allergiche e la formazione di granulomi.

2.8) Si suggerisce che i professionisti sanitari conoscano la diversa quantità e qualità di letteratura prodotta nell'investigazione dei vari device.

(raccomandazione DEBOLE, a FAVORE dell'intervento, con MOLTO BASSA certezza di evidenza).

RAZIONALE

Molte sono le tecnologie disponibili per il trattamento della vena safena interna affetti da reflusso venoso. L'indicazione al trattamento non rientra nello scopo di questa raccomandazione che invece è dedicata alla valutazione delle evidenze a supporto delle opzioni termiche tumescenti (principalmente radiofrequenza e laser) e non termiche non tumescenti (colla, scleroterapia, ablazione mecano-chimica). Sette meta-analisi sono state identificate dal nostro lavoro di ricerca, nel periodo 2021-2024.²²⁻²⁸ La meta-analisi di Kolluri et al (2020) è stata estratta ma non ha raggiunto i criteri minimi di accettabilità per una revisione sistematica affidabile: vari elementi necessari per un'appropriata valutazione GRADE non sono presenti, limitando la possibilità di eseguire una valutazione della certezza di evidenza. In particolare, questa revisione non mostra forest plots dettagliati con i dati dei singoli studi, il valore degli eventi, il numero dei pazienti o il peso di ciascuno studio: tutti elementi necessari per determinare il rischio di inconsistenza, imprecisione ed il rischio di bias. Inoltre, il lavoro manca di funnel plots per giudicare il bias di pubblicazione, nonché delle valutazioni dirette ed indirette necessarie per la valutazione dell'inconsistenza. La revisione non considera il topic dell'intransitività, complicando ulteriormente la sua valutazione.²⁹ Il sunto dei risultati delle 7 meta-analisi è riportato in tab 2B, riportando un valore di certezza di evidenza molto basso, con solo pochi elementi in grado di raggiungere il livello almeno basso. Per questa ragione, la raccomandazione è stata valutata come debole con molto bassa certezza di evidenza. I risultati considerati hanno incluso la percentuale di occlusione venosa, la recidiva di comparsa di vene varicose, il venous clinical severity score, il CIVIQ-20 e gli eventi avversi. Nel paragone fra radiofrequenza e laser 1470 e colla, le tecniche termiche tumescenti vengono considerate una prima scelta alla luce del quantitativo di letteratura disponibile, della mancanza di evidenza fortemente a supporto della superiorità della colla e della persistenza di un corpo estraneo associato con il suo utilizzo. Dati preliminari suggeriscono una possibile superiorità della radiofrequenza in termini di occlusione del vaso e del venous clinical severity score, ma ulteriori ricerche sono necessarie prima di poter raccomandare una tecnica specifica.²⁷ Specifiche raccomandazioni sono riportate con il fine di sottolineare l'importanza della valutazione del caso specifico, includendo la prospettiva del paziente, in particolar modo relativamente all'utilizzo della colla, ove sempre si deve specificare la natura permanente del corpo estraneo inserito e le possibili reazioni

allergiche.³⁰ Nel 2024, un documento americano ha suggerito con grado 1B che le tecniche termiche e non termiche siano sovrapponibili.³¹ Nel 2022 un analogo documento europeo ha invece suggerito una superiorità delle tecniche termiche tumescenti (1A). La stessa pubblicazione ha anche indicato che per pazienti con insufficienza della safena interna, la colla può essere considerata (IIaA) insieme all'ablazione mecano-chimica in caso di preferenza verso una tecnica non termica non tumescente (IIbA).³² Nel 2019, il nostro gruppo di ricerca evidenziò l'importanza di una globale sinergica revisione della letteratura al fine di evitare discrepanze significative nel riportare le certezze di evidenza. Se da un lato infatti differenze debbano esistere nell'appropriatezza e sostenibilità delle raccomandazioni per le diversi nazioni, la metodologia e la valutazione della qualità delle evidenze raccolte dovrebbe essere univoca.² A seguito della presente revisione della letteratura, includente una dettagliata analisi della certezza di evidenza, suggeriamo di astenersi dal fornire raccomandazioni forti sull'argomento. Di più ancora, una distinzione netta fra colla e ablazione mecano-chimica dovrebbe essere mantenuta, considerando i diversi risultati dimostrati in letteratura, in particolar modo nel trattamento dei vasi di grande calibro. Un'analisi del 2023 dimostra infatti un calo della performance mecano-chimica ablativa rispetto alla radiofrequenza in termini di occlusione venosa (Odds Ratio, 4.33; 95% CI, 1.15-55.54), nonché rispetto alla colla relativamente al venous clinical severity score (Mean Difference 0.99; 95% CI, 0.22-1.77 for radiofrequency; 0.84; 95% CI, 0.08-1.65 for glue). Il modello di regressione non ha dimostrato differenze statisticamente significative, ma, in termini di occlusione safenica interna, un trend di diminuita efficacia dell'ablazione mecano-chimica è stato riportato rispetto alla radiofrequenza e al laser.²⁷ Inoltre, in un follow-up a 3 anni randomizzato, si è mostrato un calo dell'occlusione venosa per l'ablazione mecano-chimica in calibri superiori ai 7 mm.³³ Una meta-analisi canadese del 2021 sull'occlusione venosa, ha riportato risultati contraddittori nel paragone fra ablazione mecano-chimica e radiofrequenza (potenzialmente più performante dell'ablazione mecano-chimica) e laser (potenzialmente meno performante dell'ablazione mecano-chimica), con bassa certezza di evidenza.²² Alla luce delle considerazioni e dei dati soprariportati, il panel ha limitato l'uso dell'ablazione mecano-chimica a calibri venosi safenici interni inferiori ai 7 mm, in pazienti selezionati a basso rischio di recidiva. La chirurgia venosa, paragonata al laser e alla radiofrequenza, non ha riportato significativi benefici in termini di venous clinical severity score, con una potenziale riduzione solo nella recidiva anatomica. Ciononostante, tutti questi risultati hanno mostrato un basso livello di certezza di evidenza, per cui la debole raccomandazione finale è di non abbandonare totalmente la chirurgia venosa,

considerandola piuttosto appropriata in specifici casi caratterizzati da calibri e sovraccarichi emodinamici significativi.²⁵ Una meta-analisi del 2024 è stata dedicata alla microfoam endovenosa di polidocanolo a produzione automatica (PEM) concludendo come questa non sia significativamente diversa rispetto alle tecniche termiche tumescenti nell'occlusione della safena interna refluenta e nel rischio trombo-embolico, risultando invece superiore alla schiuma scleroterapica prodotta manualmente per quanto concerne l'occlusione venosa stessa.²⁸ A seguito della revisione dei dati da noi eseguita e l'identificato molto basso livello di certezza di evidenza, l'attuale competitività del PEM rispetto alla radiofrequenza, al laser, alla chirurgia e alla scleroterapia con schiuma prodotta manualmente rimane molto incerta (Tab. 2B). A seguito della revisione dei dati da noi eseguita e l'identificato molto basso livello di certezza di evidenza, l'attuale competitività della microfoam endovenosa meccanica rispetto alla radiofrequenza, al laser, alla chirurgia e alla scleroterapia con schiuma prodotta manualmente rimane molto incerta. Per questi motivi, la raccomandazione qui espressa limita il suo uso a pazienti non candidabili a radiofrequenza, laser o chirurgia, specificando di attenersi alla normativa AIFA, dedicata ad una produzione manuale a base di polidocanolo al 3%. Il vapore e le microonde non trovano sufficiente supporto nella letteratura identificata per condurre ad una raccomandazione dedicata.³⁴ Mentre questa ricerca è focalizzata alle tecnologie per il trattamento della safena interna, la strategia emodinamica di risparmio safenico, nel paragone con l'ablazione tramite stripping/radiofrequenza/stripping ha dimostrato, seppure con un livello di certezza di evidenza molto basso, un possibile miglioramento nella percentuale di recidive anatomiche, nello score CIVIQ e negli eventi avversi.²⁴ In particolare, a 10 anni di follow up, uno studio randomizzato ha dimostrato la possibile riduzione di recidive varicose,³⁵ supponendo sempre però che il medico sia sufficientemente esperto.³⁶ Alla luce dell'analisi del rischio/beneficio correlata alla scelta strategica di trattamento, si evidenzia dunque la possibile appropriatezza di un approccio di risparmio safenico, in specifici quadri emodinamici, ove il test di soppressione del reflusso confermi la potenziale efficacia di tale approccio terapeutico.³⁷ Deve essere evidenziato come, nonostante la sotto riportata iniziale analisi di sostenibilità, nel presente documento non vi siano considerazioni di costo-efficacia: future valutazioni dovrebbero essere eseguite al fine di ottimizzare le risorse sanitarie, promuovendo la miglior pratica clinica. Va inoltre sottolineato come le diverse tecnologie abbiano prodotto diversi quantitativi di evidenza scientifica, con variabile qualità, per cui tanto il medico quanto il paziente devono essere a conoscenza di tali specifiche.

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

I dati nazionali per determinare il costo delle procedure termiche e non termiche non sono disponibili, a meno che le associazioni professionali non siano in grado di produrre tali informazioni. Un calcolo specifico è necessario. Lo studio di Epstein et al riporta i costi di procedure quali il laser, la radiofrequenza, la scleroterapia ecoguidata con schiuma, calcolati nel contesto inglese, considerando i seguenti elementi: utilizzo sala operatoria, tecnologia strumentale, consumabili, materiali vari, staff.³⁸ Sempre nel contesto inglese, Brittenden et al analizza i costi del laser e considera vari comparatori. Il costo della sala operatoria è una risorsa da considerare con attenzione, anche nella sua eventuale appropriatezza alla luce della mini-invasività procedurale.³⁹

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: nei pazienti affetti da insufficienza venosa cronica (P), sono le tecniche termiche tumescenti (I) superiori a quelle non termiche non tumescenti (C) in termini di recidive anatomiche, di miglioramento del Venous Clinical Severity Score/CIVIQ e di riduzione delle complicanze (O)?
- STRINGA DI RICERCA
Epistemonikos: (title:(chronic venous disease OR varicose vein*) OR abstract:(chronic venous disease OR varicose vein*)) AND (title:(laser OR radiofrequency OR microwave) OR abstract:(laser OR radiofrequency OR microwave))
(thermal tumescent) AND (non thermal non tumescent)
Medline: (chronic venous disease.ab. OR varicose vein*.ab.) AND (laser.ab. OR radiofrequency.ab. OR microwave.ab.)
- CRITERI DI INCLUSIONE:

DISEGNO DELLO STUDIO	PARTECIPANTI	INTERVENTO	RISULTATI	TIPO DI PUBBLICAZIONE	LINGUA
metanalisi, revisioni sistematiche	età: 18-65 anni	procedure endovenose termiche tumescenti e non tumescenti	recidive anatomiche, score di severità clinica, qualità di vita, complicanze	manoscritto originale su rivista indexata	inglese
	pazienti affetti da insufficienza venosa cronica degli arti inferiori sottoposti a procedure endovenose superficiali				

- **CRITERI DI ESCLUSIONE:** tutti gli studi riportanti
 - a) popolazioni, interventi e comparatori irrilevanti
 - b) informazioni non rientranti nell'arco temporale fra il settembre 2014 ed il settembre 2024
 - c) lingua non inglese.
- **RISULTATO:** 7 meta-analisi, pubblicate fra il 2020 ed il 2024.²²⁻²⁸ A seguito della revisione della letteratura e della discussione fra esperti, il Gruppo di Sviluppo, insieme al Gruppo di Sorveglianza, ha raggiunto l'approvazione unanime della raccomandazione.
- **REFERENZE INDICANTI IL LEGAME FRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONE**
 - Efficacia e Sicurezza:22-28
 - Valori e preferenze dei pazienti: 22,23,25,27
 - Fattibilità: 25
- **ESITI IMPORTANTI E/O CRITICI NON REPERITI IN LETTERATURA:** stratificazione per quadro emodinamico delle recidive anatomiche.

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework				
		Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/ accettabilità
<p>Nei pazienti affetti da insufficienza venosa cronica (P), sono le tecniche termiche tumescenti (I) superiori a quelle non tumescenti (C) in termini di recidive anatomiche, di miglioramento del Venous Clinical Severity Score/CIVIQ e di riduzione delle complicanze (O)?</p>	<p>Studi su popolazioni omogenee in termini di severità della patologia venosa cronica, di carichi emodinamici e stili di vita potenzialmente influenzanti il rischio di recidiva/evoluzione della patologia sono necessari prima di poter formulare forti raccomandazioni sull'argomento.</p>	<p>2.1) Il trattamento della malattia venosa cronica associata a reflusso della grande safena mediante radiofrequenza o laser 1470 nm rappresenta la prima scelta, in assenza di controindicazioni procedurali.</p> <p>2.2) In specifici casi, dopo attenta valutazione medica, includente una dettagliata indagine delle necessità e caratteristiche del paziente, specifiche colle possono venire utilizzate per la soppressione del reflusso della grande safena, senza differenze significative in termini di recidive anatomiche e qualità di vita rispetto alla radiofrequenza ed al laser 1470 nm.</p> <p>2.3) In mani esperte ed in pattern di reflusso specifici, le procedure di risparmio della safena possono rappresentare un'alternativa all'ablazione totale.</p> <p>2.4) L'ablazione mecano-chimica non risulta competitiva in paragone alla radiofrequenza, al laser e alla colla: il suo uso è limitato a safene interne con calibro inferiore ai 7 mm, in pazienti a basso rischio di recidiva</p> <p>2.5) La microfoam endovenosa di Polidocanol non mostra un'evidente competitività rispetto alla radiofrequenza, al laser, alla chirurgia e alla schiuma a produzione manuale nel trattamento della safena interna: il suo uso è limitato ai pazienti non eleggibili alla radiofrequenza/laser/chirurgia e a quei casi in cui il medico manca della conoscenza necessaria per produrre manualmente la schiuma scleroterapica.</p> <p>2.6) La chirurgia venosa rimane indicata in casi ad alto rischio di recidiva safeno-femorale e con significativo sovraccarico emodinamico giunzionale.</p> <p>2.7) Tutti gli approcci terapeutici menzionati sono sicuri se gestite da esperti professionisti, ma la presenza di un corpo estraneo seguente l'iniezione di colla, le possibili conseguenti reazioni allergiche e la formazione di granulomi devono essere chiaramente illustrati al paziente in fase di consenso.</p> <p>2.8) I professionisti sanitari dovrebbero conoscere la diversa quantità e qualità di letteratura prodotta nell'investigazione dei vari device.</p> <p>(raccomandazione DEBOLE con MOLTO BASSA certezza di evidenza).</p>	<p>Il trattamento della safena interna refluyente mediante radiofrequenza, laser 1470 nm, ablazione mecano-chimica, colla e microschiama endovenosa di polidocanol a produzione automatica hanno mostrato grandi profili di sicurezza. I pazienti devono essere chiaramente informati di come la colla rappresenti un corpo estraneo, potenzialmente associato alla formazione di granulomi e reazioni allergiche. Il beneficio clinico delle tecniche qui riportate è superiore al possibile rischio nel loro utilizzo.</p>	<p>da molto bassa a bassa</p>	<p>La presente raccomandazione si basa sul quantitativo di letteratura disponibile a supporto della radiofrequenza e del laser 1470 rispetto alle altre opzioni terapeutiche, insieme anche alla mancanza di dimostrata superiorità di altri approcci tecnici. In caso di eleggibilità, specifici tipi di colla sono considerati più appropriati dell'ablazione mecano-chimica nella categoria non-termica non-tumescente, alla luce della dimostrata performance nella percentuale di occlusione venosa.</p>	<p>Il presente lavoro non è dedicato alla valutazione della costo-efficacia: un elemento fondamentale da prendere in considerazione in futuri dettagliati lavori di clinical governance.</p> <p>La fattibilità dell'utilizzo di tutte le tecnologie qui menzionate è ben documentata ed accettabile sia per il paziente che per il professionista sanitario. L'accettabilità della radiofrequenza e del laser può venire limitata dalla necessità di iniezioni anestetiche tumescenti, mentre la colla viene limitata dalla sua persistenza come corpo estraneo. L'accettabilità dell'ablazione mecano-chimica è buona ma limitata dall'alta percentuale di ricanalizzazione. La microschiama endovenosa di polidocanol a produzione automatica è fattibile e facilmente accettabile, ma ancora in necessità di un'appropriata validazione nei risultati a medio termine.</p>

Tab. 2A: Evidence to Decision Framework, raccomandazione 2.

Population: Patients with patients with incompetent great saphenous vein.			
Chen 2021 (trials published between inception to up to March 2020); 4 studies 968 participants			
Frequentist random-effects pairwise meta-analysis			
Glue vs Radiofrequency			
Outcome	Number of trials (participants)	OR/MD (95% CI)* Certainty of evidence	GRADE Simple Language Summary
Closure rate	3 studies (Not reported)	OR: 0.61 (0.18 to 2.01) VERY LOW (Due to serious risk of bias, very serious imprecision and study design)	We are very uncertain about the effects of glue compared to radiofrequency on the proportion of closure rates.
Venous clinical severity score (VCSS 0-30) ^a	4 studies (968 participants)	MD: -0.03 (-0.18 to 0.12) VERY LOW (Due to serious risk of bias and study design)	We are very uncertain about the effects of glue compared to radiofrequency on the VCSS.
Phlebitis	3 studies (625 participants)	OR: 1.22 (0.7 to 2.13) VERY LOW (Due to study design and serious risk of bias and imprecision)	We are very uncertain about the effects of glue compared to radiofrequency on the the risk of phlebitis.
*We were not able to calculate baseline risk as event rate in control groups were not provided.			
a. MID: 1.0			
CI: confidence interval; OR: odds ratio; MD: mean difference; MID: minimal minimal important difference			
Population: People with chronic venous insufficiency (CEAP 2-6)			
Bellmunt-Montoya 2021 (trials published between inception to up to February 2020); 6 studies including 1160 participants			
Frequentist random-effects and fixed-effect pairwise meta-analysis			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) MD (95% CI)	GRADE Simple Language Summary
CHIVA vs stripping			
Recurrence of varicose veins ^a	5 trials (966 participants)	-100 (-207 to 77) RR: 0.74 (0.46 to 1.2) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of CHIVA compared to stripping on the risk of recurrence of varicose veins.
CIVIQ-20 (0-100)	1 trials (126 participants)	MD: 1.80 (-3.03 to 6.63) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of CHIVA compared to stripping on CIVIQ-20.
CHIVA vs Radiofrequency			
Recurrence of varicose veins ^b	1 trials (144 participants)	74 (-19 to 328) RR: 2.02 (0.74 to 5.53) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of CHIVA compared to radiofrequency on the risk of recurrence of varicose veins.
CIVIQ-20 (0-100)	1 trials (126 participants)	MD: 1.60 (-3.46 to 6.66) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of CHIVA compared to radiofrequency on CIVIQ-20.
CHIVA vs Laser			
Recurrence of varicose veins ^c	1 trials (100 participants)	-32 (-40 to 122) RR: 0.20 (0.01 to 4.06) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of CHIVA compared to laser on the risk of recurrence of varicose veins.
Superficial venous thrombosis ^d	1 trials (100 participants)	-45 (-58 to 70) RR: 0.25 (0.03 to 2.16) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of CHIVA compared to laser on CIVIQ-20.
a. Assumed risk: 384/1000 patients (MID: 50/1000)			
b. Assumed risk: 72/1000 patients (MID: 50/1000)			
c. Assumed risk: 40/1000 patients (MID: 50/1000)			
d. Assumed risk: 60/1000 patients (MID: 100/1000)			
CEAP: Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology; CIVIQ-20: Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire; CI: confidence interval; RR: risk ratio; MD: mean difference; MID: minimal important difference			
Population: Saphenous vein insufficiency in adult patients.			
Amshar 2022; 5 studies with 1420 patients			
Frequentist fixed-effects pairwise meta-analysis			
Glue (variclose, BIOLAS) vs Laser			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) OR (95% CI)	GRADE Simple Language Summary
Anatomic closure rates ^a	2 studies (707 participants)	-22 (-88 to 16) OR: 0.71 (0.36 to 1.4) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	Glue may have little to no effect on the proportion of anatomic closure compared to laser.
Venous clinical severity score (VCSS 0-30) ^b	3 studies (713 participants)	MD: -0.09 (-0.2 to 0.03) VERY LOW (Due to serious risk of bias and study design)	We are very uncertain about the effects of glue compared to laser on VCSS.
a. Assumed risk: 942/1000 patients (MID: 50/1000)			
b. MID: 1.0			
CI: confidence interval; OR: odds ratio; MD: mean difference; MID: minimal important difference			

Tab 2B part 1: Summary of Findings, raccomandazione 2.

Population: Lower limb symptomatic venous insufficiency			
Bontinis 2023 (studies from inception up to August 2022); 17 trials including 2156 participants			
Frequentist network meta-analysis			
MOCA vs radiofrequency			
Outcome	Number of trials (participants)	OR/MD (95% CI)*	GRADE Simple Language Summary
Vein closure	2 studies (296 participants)	OR: 3.99 (1.82 to 10.53) VERY LOW (Due to study design, serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of MOCA compared to radiofrequency on vein closure rate.
Venous clinical severity score (VCSS 0-30) ^a	2 studies (296 participants)	MD: 0.96 (0.71 to 1.20) VERY LOW (Due to study design, serious risk of bias and serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of MOCA compared to radiofrequency on VCSS.
MOCA vs Laser			
Vein closure	2 studies (236 participants)	OR: 3.99 (1.82 to 10.53) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of MOCA compared to laser on vein closure rate.
Venous clinical severity score (VCSS 0-30) ^a	2 studies (236 participants)	MD: 0.94 (0.61 to 1.24) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of MOCA compared to laser on VCSS.
MOCA vs glue			
Vein closure	1 studies (163 participants)	OR: 3.99 (1.82 to 10.53) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of MOCA compared to glue on vein closure rate.
Venous clinical severity score (VCSS 0-30) ^a	1 studies (163 participants)	MD: 0.89 (0.65 to 1.15) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of MOCA compared to glue on VCSS.
*We were not able to calculate baseline risk as event rate in control groups were not provided.			
a. MID: 1.0			
CI: confidence interval; RR: risk ratio; MD: minimal minimal important difference; SMD: standardized mean difference			
Population: Patients with varicose veins.			
Farah 2022 (inception to December 4th, 2020)			
Frequentist random-effects pairwise meta-analysis			
Outcome	Number of trials (participants)	RR/MD (95% CI)*	GRADE Simple Language Summary
Surgery vs Laser			
Anatomic closure rates	2 studies (794 participants)	RR: 0.9 (0.83 to 0.97) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	Surgery may reduce anatomic closure rates compared to laser.
Venous clinical severity score (VCSS 0-30) ^a	3 studies (725 participants)	MD: -0.09 (-0.27 to 0.09) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	Surgery may have little to no effect on VCSS compared to laser.
Serious Adverse Events	12 studies (3996 participants)	RR: 0.99 (0.77 to 1.27) VERY LOW (Due to serious serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of surgery compared to laser on the risk of serious adverse events.
Surgery vs Radiofrequency			
Anatomic closure rates	1 studies (217 participants)	RR: 1.15 (1.04 to 1.26) VERY LOW (Due to study design and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of surgery compared to radiofrequency on anatomic closure rates.
Venous clinical severity score (VCSS 0-30) ^a	5 studies (652 participants)	MD: -0.04 (-0.44 to 0.36) LOW (Due to study design)	Surgery may have little to no effect on VCSS compared to radiofrequency.
Serious Adverse Events	10 studies (1740 participants)	RR: 1.65 (1.16 to 2.35) VERY LOW (Due to serious imprecision and study design)	We are very uncertain about the effects of surgery compared to radiofrequency on the risk of serious adverse events.
Radiofrequency vs Glue			
Recurrence: reflux reappearance	2 studies (466 participants)	RR: 3.22 (1.07 to 9.64) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of radiofrequency compared to glue on the risk of recurrence.
Serious Adverse Events	1 studies (60 participants)	RR: 1.63 (1.13 to 2.33) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of radiofrequency compared to glue on the risk of serious adverse events.
*We were not able to calculate baseline risk as event rate in control groups were not provided.			
CI: confidence interval; MD: mean difference; MID: minimal minimal important difference			

Tab 2B part 2: Summary of Findings, raccomandazione 2.

Population: patients with venous insufficiency caused by lower extremity trivial vein incompetence			
Kabnick 2024 (from between January 1, 2000 and January 31, 2023); 17 studies			
Frequentist random-effects pairwise meta-analysis			
Outcome	Number of trials (participants)	OR (95% CI)*	GRADE Simple Language Summary
Polidocanol 1% endovenous microfoam (PEM) vs Radiofrequency or Laser			
Closure rate	1 studies (1070 participants)	OR: 0.65 (0.36 to 1.18) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of PEM compared to radiofrequency or laser on closure rate.
Deep venous thrombosis (DVT)	1 studies (1070 participants)	OR: 0.64 (0.18 to 2.25) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of PEM compared to radiofrequency or laser on the risk of DVT.
Polidocanol 1% endovenous microfoam (PEM) vs Surgery			
Closure rate	1 studies (270 participants)	OR: 0.51 (0.27 to 0.97) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of PEM compared to surgery on closure rate.
Deep venous thrombosis (DVT)	1 studies (272 participants)	OR: 1.02 (0.29 to 3.57) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of PEM compared to surgery on the risk of DVT.
Polidocanol 1% endovenous microfoam (PEM) vs Physician compounded foam			
Closure rate	1 studies (384 participants)	OR: 2.91 (1.58 to 5.37) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of PEM compared to foam on closure rate.
Deep venous thrombosis (DVT)	1 studies (384 participants)	OR: 2.73 (0.78 to 9.61) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of PEM compared to foam on the risk of DVT.
*We were not able to calculate baseline risk as event rate in control groups were not provided.			
CI: confidence interval; OR: odds ratio; MID: minimal important difference			
Population: Varicose Veins			
Ontario Health Quality 2021 (studies from inception up to January 14, 2020); 19 studies			
Frequentist random-effects pairwise meta-analysis			
MOCA vs radiofrequency			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients	GRADE Simple Language Summary
Vein closure ^a	2 studies (237 participants)	RD: 150 fewer (-220 to -70) LOW (Due to very serious imprecision)	MOCA may reduce vein closure rates compared to radiofrequency.
MOCA vs Laser			
Vein closure ^b	2 studies (226 participants)	RD: 180 more (100 to 260) LOW (Due to very serious imprecision)	MOCA may increase vein closure rate compared to laser.
Glue vs Laser			
Vein closure ^c	2 studies (622 participants)	RD: 20 (-10 to 40) LOW (Due to very serious imprecision)	Glue has little to no effect on vein closure rates compared to laser.
MID: 50/1000			
CI: confidence interval; RD: risk difference			

Tab 2B part III: Summary of Findings, raccomandazione 2.

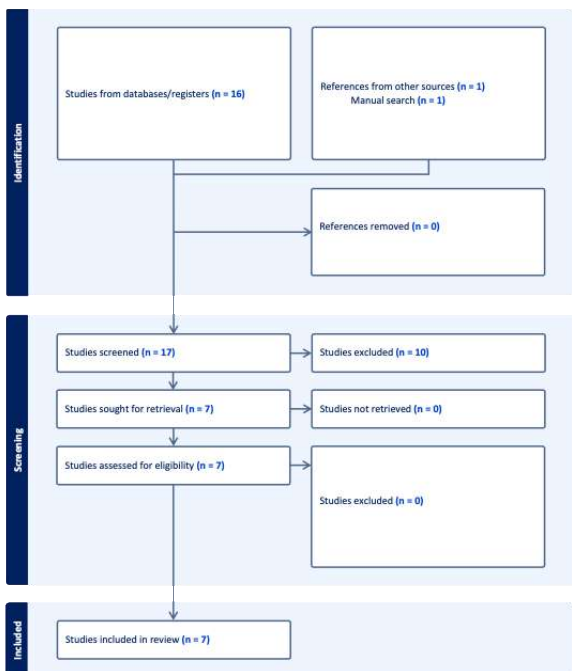


Fig. 2 Prisma Flow: raccomandazione 2.

APPLICABILITÀ

- **Fattori facilitanti:**

In tutto il territorio nazionale si possono reperire le strumentazioni indicate dalla raccomandazione.

La curva di apprendimento per l'esecuzione delle procedure è rapida.

- **Ostacoli:**

L'aggiunta del costo della strumentazione per eseguire la procedura deve essere compensato da un appropriato setting assistenziale, consono alla mini-invasività della procedura, per cui l'utilizzo della sala operatoria rappresenta un costo non necessario, a favore piuttosto di un setting ambulatoriale. In caso non si adegui il setting assistenziale, il costo della sala operatoria e della strumentazione possono diventare un ostacolo in termini di rimborsabilità della strumentazione stessa.

- **Suggerimenti e strumenti:**

Interazione tra esperti vascolari e rappresentanze della governance sanitaria finalizzata all'ottimizzazione della gestione e delle relative risorse dedicate al trattamento dell'insufficienza venosa superficiale dell'arto inferiore.

Creazione di materiale educativo per il sanitario ed informativo per il paziente circa la validata e moderna gestione procedurale della patologia venosa superficiale.

- **Potenziati implicazioni sulle risorse:**

Ottimizzazione delle tempistiche procedurali e delle relative liste d'attesa grazie all'erogazione di procedure più mini-invasive e realizzabili in contesti ambulatoriali.

- **Indicatori per il monitoraggio:**

Numero di procedure endovenose comparato alle procedure ablative chirurgiche.

Raccomandazione 3:

Stenting venoso ilio-femorale

In pazienti affetti da stenosi venosa ilio-femorale cronica trombotica e non, si suggerisce un trattamento conservativo che includa compressione graduata, esercizio fisico adattato, controllo ponderale, monitorato da esperti professionisti per almeno sei mesi prima di prendere in considerazione un eventuale stenting rispetto all'immediato posizionamento dello stent (raccomandazione DEBOLE, CONTRO l'intervento, con BASSA certezza di evidenza).

RAZIONALE

L'ostruzione venosa ilio-femorale, trombotica e non, può significativamente impattare lo scenario clinico e la qualità di vita del paziente. L'argomento ha suscitato un crescente interesse nella comunità medica degli ultimi vent'anni, includendo l'appropriatezza dello stenting venoso.^{40,41} Questo approccio terapeutico ha dimostrato fattibilità, sicurezza e possibili benefici clinici.⁴²⁻⁴⁴ Tuttavia, solo uno studio randomizzato a comparato lo stenting con il trattamento conservativo, utilizzando la scala del dolore, il venous clinical severity score, il 36 item Short Form Health Survey, a 6 mesi di follow up.⁴⁵ Allo stesso tempo, complicanze sono state riportate sino al 39% dei casi, richiedendo una particolare attenzione all'indicazione procedurale.⁴⁶ Un recente studio randomizzato ha valutato l'efficacia dello stenting nel miglioramento della qualità di vita, in lesioni iliache venose, sia trombotiche che non, non riuscendo a produrre risultati significativi.⁴⁷ Di più ancora, mentre opinion di esperti supportano lo stenting a seguito di una precoce rimozione del trombo, non si trovano in letterature evidenze randomizzate circa l'appropriatezza di un posizionamento eventualmente dilazionato.⁴⁸ Una dettagliata analisi della letteratura è necessaria per comprendere i reali livelli di certezza di evidenza sulla tematica, considerando anche i vari possibili fattori di confondimento, quali i differenti regimi trombo-profilattici, nonché l'eterogeneità nella severità clinica, nell'emodinamica e nello stile di vita.⁴⁹⁻⁵¹ Deve poi essere anche considerato come gli standard regolatori per la durabilità dello stent siano settati a 10 anni. Alla luce della ben più lunga aspettativa di vita del paziente venoso, un'attenta valutazione dei rischi e benefici deve sempre accompagnare l'eventuale indicazione al trattamento.⁵² Oltre alla decisione circa il posizionamento o meno dello stent, il piano terapeutico deve sempre includere una componente di stile di vita e di esercizio fisico, potenzialmente impattanti in modo significativamente positivo il quadro clinico del

paziente.^{53,54} La letteratura qui identificata ha riscontrato solo il randomizzato sopra citato per il paragone procedurale vs conservativo.⁴⁵ La relativa certezza di evidenza è risultata bassa nella capacità di promuovere la guarigione delle ulcere venose mediante stenting, conducendo ad una raccomandazione debole nel favorire la sua indicazione rispetto ad un approccio conservativo (tab 3A). Alla luce dell'effetto potenzialmente favorevole ma non fortemente supportato dalla letteratura, inoltre potenzialmente conducente a complicanze severe, il panel suggerisce di attendere un massimo di 6 mesi di appropriato trattamento conservativo prima di eventualmente indicare la procedura. Il limite di 6 mesi è stato identificato considerando il tempo medio di guarigione di una ferita ulcerosa e la possibilità di azione di un'opportuna terapia compressiva e riabilitativa motoria. Per quanto di nostra conoscenza, non vi è forte evidenza di superiorità di un modello di stent rispetto ad un altro, con solamente uno studio randomizzato comparante due prodotti differenti.⁵⁵ Il presente lavoro non include un'analisi dei costi dello stenting: un aspetto prioritario nello sviluppo dell'opportuna governance di questo settore medico.

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Secondo lo studio di Radaideh e al, il costo del trombo-embolismo venoso è stimato attorno a 10 bilioni di dollari annui nei soli Stati Uniti, con l'impatto principale derivante dalle conseguenze a lungo termine della malattia.⁵⁶ Lo studio dei costi della sindrome post-trombotica a livello nazionale è tanto carente quanto necessaria, insieme all'eventuale adattamento delle codifiche di rimborsabilità.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: In pazienti affetti da ostruzione venosa ilio-femorale (P), il posizionamento immediato di uno stent ilio-femorale (I) rispetto ad alcuni mesi di trattamento conservativo (C) migliora la guarigione dell'ulcera venosa, della qualità di vita e del dolore (O)?

- STRINGA DI RICERCA

Epistemonikos: (title:(deep AND venous OR vein*) OR abstract:(deep AND venous OR vein*)) AND (title:(stent*) OR abstract:(stent*)) AND (title:(thrombosis OR reflux OR obstruction) OR abstract:(thrombosis OR reflux OR obstruction)) AND (title:(conservative) OR abstract:(conservative))

((((venous stenting) OR (deep reflux)) OR (deep venous obstruction)) AND (quality of life)

Medline: ((deep adj venous or vein\$.ti,ab.) and (stent\$.ti,ab. and (thrombosis or reflux or obstruction).ti,ab. and (conservative).ti,ab.

- CRITERI DI INCLUSIONE:

DISEGNO DELLO STUDIO	PARTECIPANTI	INTERVENTO	RISULTATI	TIPO DI PUBBLICAZIONE	LINGUA
metanalisi, revisioni sistematiche, studi randomizzati	età: 18-65 anni	stenting venoso ilio-femorale	guarigione dell'ulcera venosa, qualità di vita, dolore	manoscritto originale su rivista indexata	inglese
	pazienti affetti da ostruzione ilio-femorale				

- CRITERI DI ESCLUSIONE: tutti gli studi riportanti
 - a) popolazioni, interventi e comparatori irrilevanti
 - b) informazioni non rientranti nell'arco temporale fra il settembre 2014 ed il settembre 2024
 - c) lingua non inglese.
- RISULTATO: la letteratura identificata non ha permesso l'esecuzione di una meta-analisi, perciò la raccomandazione è stata basata sull'unico randomizzato disponibile. A seguito della revisione della letteratura e della discussione fra esperti, il Gruppo di Sviluppo, insieme al Gruppo di Sorveglianza, ha raggiunto l'approvazione unanime della raccomandazione.
- REFERENZE INDICANTI IL LEGAME FRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONE
 - a. Efficacia e Sicurezza:45
 - b. Valori e preferenze dei pazienti:45
 - c. Fattibilità:45
- ESITI IMPORTANTI E/O CRITICI NON REPERITI IN LETTERATURA: follow-up a più di tre anni.

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/accettabilità
In pazienti affetti da ostruzione venosa ilio-femorale (P), il posizionamento immediato di uno stent ilio-femorale (I) rispetto ad alcuni mesi di trattamento conservativo (C) migliora la guarigione dell'ulcera venosa, della qualità di vita e del dolore (O)?	il panel sottolinea la mancanza di meta-analisi nella comparazione fra stenting venoso ilio-femorale e trattamento conservativo per l'ostruzione ilio-femorale venosa associata a ulcerazione e/o sintomatologia. E' anche importante evidenziare come non sia attualmente possibile condurre un'appropriate valutazione di costo-efficacia.	In pazienti affetti da stenosi venosa ilio-femorale cronica, trombotica e non, un trattamento conservativo che includa compressione graduata, esercizio fisico adattato, controllo ponderale, monitorato da esperti professionisti, dovrebbe essere mantenuto per almeno sei mesi prima di prendere in considerazione un eventuale stenting (raccomandazione DEBOLE con BASSA certezza di evidenza).	Il bilancio tra benefici e rischi nello stenting venoso ilio-femorale richiede ulteriori investigazioni. Mentre la letteratura osservazionale riporta fattibilità, sicurezza e possibile efficacia, anche alti tassi di complicanze sono stati descritti, per cui estrema cautela deve essere posta prima di dare indicazione al trattamento.	Bassa	Il panel ha valutato il possibile beneficio clinico portato sia dal trattamento procedurale che conservativo, includente esercizio fisico e stile di vita. Considerando la mancanza di forti evidenze a favore dello stenting e le possibili complicanze nel corto e medio termine, il panel suggerisce di massimizzare il tentativo di un approccio conservativo, prendendo in considerazione l'eventuale stenting non più tardi di 6 mesi al fine di evitare un ritardo nel miglioramento dei segni e sintomi associati alla patologia.	Il presente lavoro non prende in considerazione aspetti di costo-efficacia, il cui rilievo è invece di fondamentale importanza anche alla luce degli alti costi potenzialmente generati sia dalla procedura che dalla cronicizzazione della patologia.	Sia il trattamento conservativo che procedurale risultano potenzialmente non immediatamente tollerati dal paziente alla luce della compliance verso l'utilizzo della calze, l'esercizio fisico, il calo ponderale, nonché verso il posizionamento di un corpo estraneo permanente, caratterizzato da un'ancora sconosciuta performance nel lungo termine. Un'attenta valutazione delle preferenze e necessità del paziente deve essere inclusa fra gli elementi determinanti l'indicazione finale.

Tab. 3A: Evidence to Decision Framework per la raccomandazione 3.

Rossi 2018			
Population: Patients with CVD (C3-C6 in the CEAP classification)			
Stenting + BMT vs BMT Alone			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) Certainty of evidence	GRADE Simple Language Summary
Proportion of ulcers healed ^{a,b}	1 trials (34 participants)	517 more (104 to 840) LOW (due to very serious imprecision)	Stenting + BMT may increase the proportion of ulcers healed compared to BMT Alone

a. Assumed risk 400/1000 (MID: 50/1000)
b. Complete epithelialization of ulcerated areas
CVD: chronic venous disease; CI: confidence interval; MID: minimal important difference

Tab 3B: Summary of Findings per la raccomandazione 3.

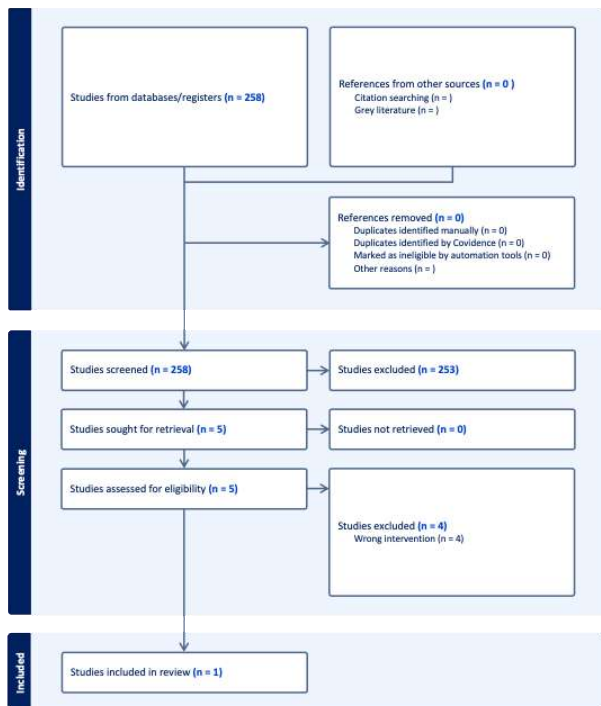


Fig. 3 Prisma Flow per la raccomandazione 3.

APPLICABILITÀ

A) Fattori facilitanti:

Un corretto approccio conservativo potenzialmente conducente a benefici clinici ed in particolare sintomatologici, in luogo di una procedura vascolare, nella sua non invasività per sé facilita l'attuazione della Indicazione di Buona Pratica Clinica.

B) Ostacoli:

1. L'efficacia dell'approccio conservativo richiede tempo e compliance da parte del paziente
2. Mancano ad oggi protocolli conservativi rigorosamente validati.

C) Suggerimenti e strumenti:

1. Interazione tra esperti vascolari e rappresentanze della Medicina Sportiva, della Dietologia e delle Direzioni di Sanità pubblica affinché si facilitino programmi di esercizio fisico adattato e schemi dietologici mirati.
2. Iniziative di promozione della consapevolezza pubblica sui corretti stili di vita.

D) Potenziali implicazioni sulle risorse:

Riduzione dei costi sanitari procedurali a favore di una possibile diminuzione della richiesta procedurale di posizionamento dello stent.

E) Indicatori per il monitoraggio:

Numero di mancate procedure di posizionamento di stent a favore di un approccio conservativo alla patologia mediante stile di vita.

Indicazione di buona pratica clinica 4:

Gestione multi-specialistica del reflusso venoso pelvico

In caso di reflusso venoso pelvico, una valutazione ginecologica prima di dare eventuale indicazione al trattamento vascolare è appropriata (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

RAZIONALE

Il varicocele maschile rappresenta un ben nota e gestita condizione medica.⁵⁷ Al contrario, il cosiddetto “varicocele femminile” manca ancora di un opportuno riconoscimento tanto nella comunità medica quanto fra la popolazione, configurandosi dunque come argomento anche di diritto alle cure e di medicina di genere. Il disordine venoso pelvico è stato identificato come responsabile di dolore al basso addome in una percentuale variabile di casi fra il 39 ed il 91 %. Allo stesso modo, il reflusso venoso pelvico può risultare asintomatico e/o presentare altre manifestazioni cliniche.⁵⁸ L'evidenza preliminare suggerisce anche un ruolo della stessa insufficienza venosa pelvica nello sviluppo dell'infertilità, con conseguente possibile risoluzione a seguito dell'appropriata embolizzazione.⁵⁹ Il reale impatto epidemiologico della patologia è molto probabilmente sottostimato a seguito della mancanza di opportune raccolte di real world data sull'argomento. Allo stesso tempo, un paradossale rischio di eccesso di trattamento è presente nei centri di non grande esperienza.⁶⁰ Vene ovariche dilatate ed incompetenti sono state identificate in almeno il 50% delle donne asintomatiche, chiaramente dimostrando come l'indicazione al trattamento debba seguire una dettagliata valutazione clinica, coinvolgente tanto l'esperto vascolare, quanto il ginecologo.⁶¹ Infatti, mentre l'embolizzazione venosa pelvica ha dimostrato di essere sicura ed efficace in mani esperte, estrema attenzione deve essere riservata alla sua indicazione, considerando anche una percentuale di complicanze riportate finanche in numero superiore al 30%.⁶² Lo stato ormonale deve essere attentamente valutato in quanto può influenzare le manifestazioni cliniche della dilatazione venosa, insieme anche alla sensibilità nocicettiva.⁶³ Tutte le altre possibili cause di sintomatologia pelvica devono essere considerate. Fra queste, le seguenti condizioni devono sempre venire escluse: endometriosi, adenomiosi, aderenze, sindrome dell'intestino irritabile, cistite, sindrome aspecifica della stanchezza cronica, traumi, leiomiomi, compressione di radici nervose, cisti sacrale, sindrome della cauda

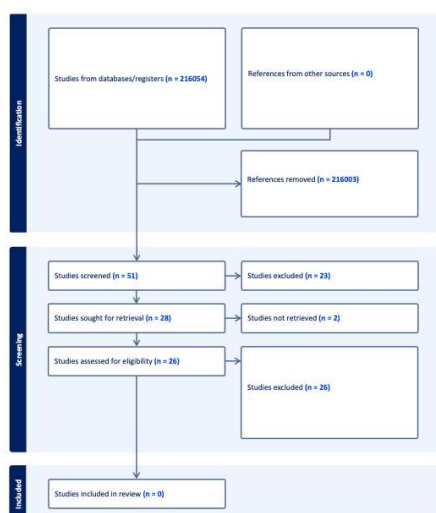
equina, patologie infiammatorie pelviche, nonché condizioni neoplastiche in genere. Inoltre, disordini post-traumatici e depressione maggiore sono stati anche associati al disturbo venoso pelvico. Un'attenta valutazione multi-specialistica includente la dettagliata anamnesi è di fondamentale importanza nell'identificare il tipo di sintomi e la correlata severità, insieme ai fattori scatenanti e risolutivi.⁶⁴ Le indicazioni al trattamento seguenti al riscontro di un reflusso venoso pelvico sono ancora in necessità di un'appropriata standardizzazione e validazione.⁶⁵ Oggigiorno, la sintomatologia cronica pelvica affligge almeno il 26% della popolazione femminile e rimane una sfida multi-fattoriale meritevole della migliore sinergia multi-specialistica, includente tanto esperti vascolari, quanto Ginecologi.⁶⁶ Il panel suggerisce fortemente studi di costo-efficacia procedurale, nonché di consulenza ginecologica.

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Una valutazione economica del costo di aggiunta di una consulenza ginecologica non è ad oggi eseguibile e se ne raccomanda studio dedicato.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: in pazienti affetti da dolore cronico pelvico (P), è il rilievo di un reflusso pelvico insieme ad una visita ginecologica (I) più appropriato del semplice riscontro di reflusso nell'identificazione dell'eziologia algica (O)?
- STRINGA DI RICERCA: (pelvic pain.ti. OR pelvic pain.ab.) OR (pelvic congestion syndrome.ti. OR pelvic congestion syndrome.ab.) OR (pelvic venous disorder*.ti. OR pelvic venous disorder*.ab.)
- PRISMA



INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

1. L'affermazione è realmente necessaria nel contesto dell'attuale pratica clinica.

Le pazienti affette da dolore pelvico sono sottoposte tanto al rischio della mancata diagnosi del relativo varicocele quanto dell'inadeguata indicazione al trattamento procedurale in seguito al riscontro ecografico di una dilatazione venosa di tale distretto anatomico. Promuovere un'attiva sinergia tra specialisti vascolari e ginecologi è estremamente necessario al fine di promuovere un'appropriata gestione di tale estremamente frequente condizione medica.

2. L'implementazione dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica clinica, al netto, risulta in un ampio e positivo effetto, a seguito della considerazione di tutti i risultati rilevanti e delle possibili conseguenze a valle.

Una valutazione ginecologica per l'attenta valutazione della diagnostica differenziale del dolore pelvico massimizza l'appropriatezza di tutto lo scenario di gestione clinica della paziente, potenzialmente evitando inadeguate indicazioni all'embolizzazione di varicosità non correlate alla sintomatologia, assicurando il corretto inquadramento diagnostico e terapeutico.

3. Raccogliere e riassumere l'evidenza rappresenterebbe un misuse delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.

Alla luce dell'evidente beneficio ed in assenza di possibili rischi insiti nell'integrare una possibile indicazione procedurale vascolare con una visita specialistica ginecologica, nonché considerando l'assenza di studi mirati sull'argomento, una dettagliata ricerca e relativa sistematizzazione vengono considerate inappropriate.

4. L'evidenza indiretta è connessa ad un ben documentato, chiaro ed esplicito razionale.

La ben documentata complessità diagnostica dell'eziologia multifattoriale del dolore pelvico e del relativo approccio terapeutico rappresenta chiaro ed esplicito razionale all'esecuzione di una visita specialistica ginecologica di inquadramento antecedente all'eventuale indicazione procedurale vascolare di embolizzazione venosa.

5. L'affermazione è chiara ed attuabile.

L'affermazione è chiara e facilmente attuabile, in particolar modo ove le società scientifiche ginecologiche e vascolari si applichino nel diffondere la necessaria collaborazione nella gestione della comune problematica del dolore pelvico.

Process for developing good practice statement	Supporting information	Verification																				
<i>Write Good Practice Statement</i>																						
Does the statement follow a PICO prioritization process?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → 1) Explain why the PICO question was not prioritized but is being addressed → avoid developing any type of actionable statement that acts as an independent response to the PICO question.																						
Are the Population and Intervention components clear?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → Check whether you are developing an implementation consideration (refer to flow chart in Lotfi et al.(8))																						
Items to complete	Supporting information	Verification																				
All the following criteria must be fulfilled to consider the statement a GPS.																						
(1) Message is really necessary in regard to actual health care practice		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(2) Implementing the GPS results in a large net positive consequence (i.e. satisfy several evidence to decision (EtD) criteria) after consideration of all relevant outcomes and potential downstream consequences ** check the criteria considered in the development of the GPS.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evidence-to-Decision criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Importance of the problem</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty in effects</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Variability and certainty in the importance of outcomes</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Magnitude of resource requirements</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty of evidence of resource use</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Cost-effectiveness</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Equity</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Acceptability</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Feasibility</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Evidence-to-Decision criteria		Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>	Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>	Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>	Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	Equity	<input checked="" type="checkbox"/>	Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>	Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>
Evidence-to-Decision criteria																						
Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Equity	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>																					
(3) Collecting and summarizing the evidence is a poor use of a guideline panel's limited time, energy or resources. The opportunity cost of collecting and summarizing the evidence is large and can be avoided.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(4) There is a well-documented clear and explicit rationale connecting the indirect evidence		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(5) Clear and actionable (This criterion should apply to any developed statement. For example, all formal recommendations are clear and actionable)		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
Final judgement																						
Did you answer Yes to all of the above?	<input checked="" type="checkbox"/> Yes Development as GPS is appropriate <input type="checkbox"/> No Development as GPS is not appropriate → Revisit the PICO question and the importance of addressing it.																					

Tab. 4A: Indicazione di Buona Pratica Clinica checklist per l'affermazione 4.⁴

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/accettabilità
PICO: in pazienti affetti da dolore cronico pelvico (P), è il rilievo di un reflusso pelvico insieme ad una visita ginecologica (I) più appropriato del semplice riscontro di reflusso nell'identificazione dell'eziologia algica (O)?	Il dolore pelvico femminile è tanto comune quanto potenzialmente non opportunamente identificato e trattato.	In caso di reflusso venoso pelvico, una valutazione ginecologica prima di dare eventuale indicazione al trattamento vascolare è appropriata (AFFERMAZIONE DI BUONA PRATICA).	Una valutazione ginecologica antecedente all'eventuale indicazione di una procedura venosa pelvica porta il significativo beneficio di un'accurata diagnostica differenziale che scongiuri eventuali procedure invasive non utile alla risoluzione della sintomatologia clinica. Trattandosi di un'integrazione diagnostica non invasiva non si ravvedono rischi.	Affermazione di buona pratica.	Il valore cardine si riscontra nell'adeguatezza di una necessaria diagnostica differenziale rispetto al sintomo aspecifico di dolenzia pelvica. La preferenza è per la cura della persona in luogo del rilievo strumentale.	Il costo di una consulenza ginecologica è facilmente compensato e giustificato dal potenziale risparmio ottenuto dal contrasto ad un'eccessiva indicazione alla procedura di embolizzazione pelvica.	La fattibilità è alta considerando che si tratta di un visita ginecologica, facilmente accettabile ed anzi apprezzata dal paziente che così può riscontrare un approccio olistico alla persona.

Tab. 4B: Evidence to Decision Framework, Indicazione di buona pratica clinica 4.

APPLICABILITÀ

A. Fattori facilitanti:

1. i servizi di consulenza ginecologica sono già attivi, rendendo necessario dunque solo un collegamento fra visita ginecologica stessa e specialista vascolare coinvolto nell'eventuale indicazione al trattamento della patologia venosa pelvica.
2. il già esistente servizio di Medicina Generale può raccogliere il dato vascolare e ginecologico del paziente per un corretto follow-up olistico.

B. Ostacoli: non presenti ad eccezione dell'eventuale costo della visita specialistica, potenzialmente assorbibile dalla miglior gestione della patologia e dal conseguente contenimento dei costi associati alla stessa.

C. Suggerimenti e strumenti:

1. Coinvolgimento della Medicina Generale per il follow-up degli eventuali controlli ginecologici e vascolari nel tempo.
2. Promozione dell'esecuzione della diagnostica differenziale ginecologica e vascolare da parte delle rispettive Società Scientifiche.

D. Potenziali implicazioni sulle risorse:

1. aumento delle prestazioni di consulenza ma riduzione dei costi associati alla cura grazie ad un'efficace indicazione al trattamento.

E. Indicatori per il monitoraggio:

1. Numero di visite ginecologiche seguenti a possibile indicazione a trattamento procedurale per disordine venoso pelvico.
2. Percentuale di potenziali indicazioni a trattamento vascolare pelvico con sottostante possibile sintomatologia associata in primis a problematica ginecologica piuttosto che venosa.

Raccomandazione 5:

Trombo-profilassi post-procedurale venosa superficiale

Gli interventi alle vene varicose possono essere complicati da eventi trombo-embolici per cui è appropriata un'attenta valutazione del rischio individuale, personalizzando lo schema profilattico ed evitando la stessa identica somministrazione a tutti i pazienti. E' opportuno utilizzare lo score di Caprini per impostare, senza determinare in maniera assoluta, la prescrizione trombo-profilattica (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

RAZIONALE

Nell'ultimo decennio, gli interventi per le vene varicose hanno progressivamente virato dalla chirurgia alle opzioni endovenose, pur mantenendo la mancanza di un chiaro protocollo di prevenzione del trombo-embolismo post-procedurale. Tanto l'approccio chirurgico quanto quello endovenoso hanno dimostrato sicurezza e fattibilità,⁶⁷ ma entrambi hanno anche riportato potenzialmente severi eventi trombo-embolici.⁶⁸

Linee guida sull'argomento sono carenti, conducendo ad una pratica eterogenea sia a livello nazionale che internazionale. Un sondaggio irlandese ha riportato come il 73.3% dei medici prescriva sempre una trombo-profilassi post-operatoria venosa, che nel 71.4% dei casi però consiste in una singola iniezione di eparina.⁶⁹

La letteratura mostra come il rischio trombo-embolico sia aumentato non solamente per alcuni giorni, bensì potenzialmente per tempi molto più lunghi.⁷⁰ L'utilizzo di un protocollo standardizzato secondo lo score di Caprini per il calcolo del rischio trombo-embolico ha dimostrato potenziale efficacia preventiva.⁷¹ Una specifica sub-analisi dell'utilizzo dello score di Caprini nelle diverse procedure specialistiche ha riportato 5.6% di eventi trombotici nel range di score da 7 a 9, salendo a 14.7% per valori di score di 10 o più.⁷² Uno studio specifico ha confermato la correlazione fra lo score di Caprini ed il rischio trombotico seguente alle procedure venose, con e senza anticoagulazione. In assenza di anticoagulazione, l'incidenza di eventi trombotici si è attestata al 2.6% con uno score fino a 6, 8.5% per uno score fra 7 e 10, 33.3% con uno score superiore a 11.⁷³

Mentre lo score di Caprini può supportare l'iniziale valutazione del rischio del paziente da sottoporre a procedura, studi dedicati specificatamente al contesto del trattamento dell'insufficienza venosa e alla relativa stratificazione del rischio sono necessari. Uno studio del 2023 ha randomizzato la compressione del giunto safeno-femorale vs irrigazione di fisiologica nel sistema profondo vs aggiunta per 5 giorni di apixaban da 5

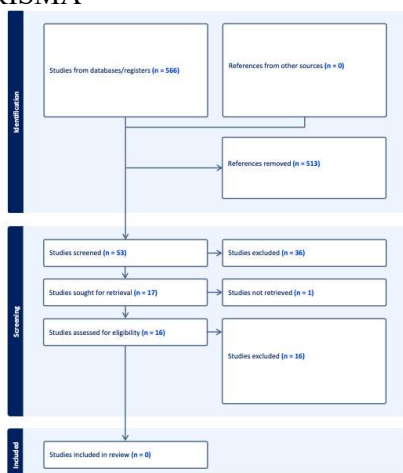
mg giornalieri, in pazienti sottoposti ad ablazione della safena interna mediante microschiuma endovenosa di polidocanolo automatizzata. Il risultato suggerisce un potenziale beneficio per la riduzione della complicità trombotica grazie all'aggiunta di apixaban agli altri due metodi profilattici. L'analisi dai noi condotta sulla certezza dell'evidenza di questo data risulta bassa, richiedendo ulteriori studi sull'argomento (Tab. 5 B). Inoltre, un bias maggiore di questo studio è la mancanza della stratificazione del rischio dei vari pazienti.⁷⁴ La pratica trombo-profilattica post-procedura venosa non ha mostrato rischi clinici degni di nota. I dati sopra riportati sono confermati da due revisioni del 2022 e del 2023 sulla profilassi post-procedurale venosa, evidenziando la mancanza di significativo rischio di sanguinamento, insieme all'estrema necessità di studi di più alta qualità sull'argomento.^{75,76} Uno schema identico per tutti i pazienti non è da perseguirsi nella profilassi trombo-embolica post-procedurale venosa. Al contrario, un dettagliato studio del rischio individuale, sia del paziente che della procedura, è raccomandato.

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA:

Il costo di un'iniezione di eparina va sommato al costo del personale eventualmente utilizzato per la sua somministrazione. Un'analisi di costo-efficacia è necessaria.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: nei pazienti adulti candidati a procedura per il trattamento dell'insufficienza venosa cronica (P), l'aggiunta di una trombo-profilassi farmacologica (I) rispetto al mancato utilizzo (C) è appropriato per contrastare il rischio di trombo-embolia post-procedurale (O)?
- STRINGA DI RICERCA: ((thrombotic risk OR thrombosis).ti,ab.) AND ((chronic venous disease).ti,ab. OR (lymphedema).ti,ab.)
- PRISMA



- **INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA**

1. **L'affermazione è realmente necessaria nel contesto dell'attuale pratica clinica.**

A seguito di intervento per vene varicose degli arti inferiori, si riscontra un'estrema eterogeneità di pratica trombo-profilattica e del relativo calcolo del rischio trombo-embolico. Indicare una buona pratica è di estrema necessità.

2. **L'implementazione dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica clinica, al netto, risulta in un ampio e positivo effetto, a seguito della considerazione di tutti i risultati rilevanti e delle possibili conseguenze a valle.**

Il trombo-embolismo venoso rimane una delle principali cause di decesso prevenibile. Implementare la pratica clinica portando attenzione sull'appropriata gestione dei pazienti sottoposti ad un intervento estremamente comune quale quello delle procedure venose superficiali conduce ad un ampio e positivo effetto, anche in luce della grande diffusione della patologia e dell'estrema eterogeneità di rischio individuale genetico ed ambientale. Essendo i presidi trombo-profilattici di comprovata sicurezza, il beneficio netto è fortemente a favore dell'affermazione qui riportata.

3. **Raccogliere e riassumere l'evidenza rappresenterebbe un misuse delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.**

L'importanza della tromboprofilassi è più che evidente nel campo post-procedurale generale. Le procedure mirate sul sistema venoso sono ancor più in bisogno di una speciale attenzione al calcolo del rischio trombo-embolico per cui una dettagliata ricerca e relativa sistematizzazione vengono considerate inappropriate.

4. **L'evidenza indiretta è connessa ad un ben documentato, chiaro ed esplicito razionale.**

L'evidenza del severo impatto di un evento trombotico tanto in acuto (tromboembolia polmonare) quanto in cronico (sindrome post-trombotica) rappresenta chiaro ed esplicito razionale all'applicazione dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica qui riportata.

5. **L'affermazione è chiara ed attuabile.**

L'affermazione è chiara e facilmente attuabile, in particolar considerando la disponibilità odierna di app gratuite facilitanti il calcolo del rischio trombotico tanto del paziente quanto della procedura.

Process for developing good practice statement	Supporting information	Verification																				
Write Good Practice Statement																						
Does the statement follow a PICO prioritization process?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → 1) Explain why the PICO question was not prioritized but is being addressed → avoid developing any type of actionable statement that acts as an independent response to the PICO question.																						
Are the Population and Intervention components clear?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → Check whether you are developing an implementation consideration (refer to flow chart in Lotfi et al.(8))																						
Items to complete	Supporting information	Verification																				
<i>All the following criteria must be fulfilled to consider the statement a GPS.</i>																						
(1) Message is really necessary in regard to actual health care practice		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(2) Implementing the GPS results in a large net positive consequence (i.e. satisfy several evidence to decision (EtD) criteria) after consideration of all relevant outcomes and potential downstream consequences ** check the criteria considered in the development of the GPS.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evidence-to-Decision criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Importance of the problem</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty in effects</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Variability and certainty in the importance of outcomes</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Magnitude of resource requirements</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty of evidence of resource use</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Cost-effectiveness</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Equity</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Acceptability</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Feasibility</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Evidence-to-Decision criteria		Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>	Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>	Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>	Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	Equity	<input checked="" type="checkbox"/>	Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>	Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>
Evidence-to-Decision criteria																						
Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Equity	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>																					
(3) Collecting and summarizing the evidence is a poor use of a guideline panel's limited time, energy or resources. The opportunity cost of collecting and summarizing the evidence is large and can be avoided.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(4) There is a well-documented clear and explicit rationale connecting the indirect evidence		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(5) Clear and actionable (This criterion should apply to any developed statement. For example, all formal recommendations are clear and actionable)		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
Final judgement																						
Did you answer Yes to all of the above?	<input checked="" type="checkbox"/> Yes Development as GPS is appropriate <input type="checkbox"/> No Development as GPS is not appropriate → Revisit the PICO question and the importance of addressing it.																					

Tab. 5A: Indicazione di Buona Pratica Clinica checklist per l'affermazione 5.⁴

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/accettabilità
Nei pazienti adulti candidati a procedura per il trattamento dell'insufficienza venosa cronica (P), l'aggiunta di una trombo-profilassi farmacologica (I) rispetto al mancato utilizzo (C) è appropriato per contrastare il rischio di trombo-embolia post-procedurale (O)?	Studi futuri dovranno evidenziare eventuali differenze di rischio trombotico fra le specifiche ed eterogenee procedure mini-invasive oggi messe a disposizione dall'evoluzione tecnologica.	Gli interventi alle vene varicose possono essere complicati da eventi trombo-embolici per cui è appropriata un'attenta valutazione del rischio individuale, personalizzando lo schema profilattico ed evitando la stessa identica somministrazione a tutti i pazienti. E' opportuno utilizzare lo score di Caprini per impostare, senza determinare in maniera assoluta, la prescrizione trombo-profilattica (AFFERMAZIONE DI BUONA PRATICA).	Il beneficio di una copertura dal rischio-tromboembolico con farmaci di dimostrata efficacia e sicurezza quale l'eparina e/o strumenti preventivi quali la compressione elastica certificata supera il rischio di eventi maggiori trombo-embolici acuti e post-trombotici cronici.	Affermazione di buona pratica	Il valore principale è la prevenzione dalla trombo-embolia polmonare come causa principale di morte prevenibile e dalla sindrome post-trombotica quale condizione altamente debilitante. La preferenza è una valutazione dettagliata del rischio trombo-embolico tanto del singolo individuo quanto dello specifico tipo di intervento.	La valutazione di costo-efficacia del presidio trombo-profilattico esula dallo scopo del presente documento, ma risulta aspetto di fondamentale importanza nella valutazione della sostenibilità. Tale analisi andrà integrata con il potenziale risparmio associato alla prevenzione della complicità trombotica.	L'affermazione di buona pratica è fattibile trattandosi della auto-somministrazione di un'iniezione sottocutanea o dell'assunzione di un farmaco orale e/o di un tutore elastico. L'accettabilità da parte del paziente può essere limitata dalla personale tolleranza di tale pratica quotidiana, prescritta comunque per un tempo limitato e dunque comunque accettabile.

Tab. 5B: Evidence to Decision Framework, Indicazione di buona pratica clinica 5.

- **APPLICABILITÀ**

A. Fattori facilitanti:

La pratica trombo-profilattica è già in essere per cui è estremamente fattibile associarla ad una valutazione standardizzata e riproducibile del rischio trombotico individuale e procedurale.

B. Ostacoli:

Non presenti ad eccezione dell'eventuale costo del farmaco, potenzialmente assorbibile dalla miglior gestione del rischio trombo-embolico e dal conseguente contenimento dei costi associati alla complicità.

C. Suggerimenti e strumenti:

1. Utilizzo di registri clinici atti a produrre dati finalizzati alla precisa identificazione dei rischi trombotici associati ai diversi tipi di device usati per il trattamento mini-invasivo della patologia venosa superficiale.
2. Campagne di educazione pubblica sull'utilizzo dello score dedicato al calcolo del rischio trombotico, eventualmente anche mediante app dedicate.

D. Potenziali implicazioni sulle risorse:

aumento del consumo di anticoagulanti ma riduzione dei costi associati alla cura grazie ad un'efficace prevenzione del trombo-embolismo venoso.

E. Indicatori per il monitoraggio:

Incidenza trombo-embolica post-procedurale venosa superficiale.

Raccomandazione 6:

Medicazioni avanzate per ulcere venose

Si suggeriscono medicazioni a base di schiume di poliuretano per le ulcere venose essudanti ed a base di argento per le lesioni localmente infette rispetto al solo debridement e compressione (raccomandazione DEBOLE, a FAVORE dell'intervento, con BASSA certezza di evidenza).

RAZIONALE

La gestione dell'ulcerazione venosa rappresenta ancora un problematica maggiore sanitaria, considerando che più del 2% della popolazione dei paesi industrializzati ne è affetta, con percentuali di recidiva superiore al 60%.⁷⁷ Un'analisi inglese ha mostrato un costo associato a questa patologia equivalente all' 1.2% del budget sanitario nazionale, in parte connesso anche all'utilizzo delle medicazioni avanzate.⁷⁸ Anche per questa ragione, essere consapevoli circa la validazione di questi prodotti è di grande importanza. La revisione qui condotta ha incluso quattro meta-analisi, dal 2015 al 2022, riportando una certezza di evidenza tra molto bassa e bassa.⁷⁹⁻⁸² Solo le schiume in poliuretano e le medicazioni all'argento hanno raggiunto un livello almeno basso di certezza di evidenza, mentre alginati, cadexomero, modulatori delle proteasi, idrocolloidi e idrogel sono rimasti ad un livello molto basso. Tutti i sopracitati lavori sottolineano la necessità di ulteriori pubblicazioni di alta qualità, focalizzando sulla necessità di antagonizzare la troppo spesso presente debolezza metodologica scientifica dedicata a questa tanto debilitante condizione medica.⁸³ Una revisione del 2022, includente 43 studi randomizzati, ha confermato la mancanza di forti evidenze a supporto dei prodotti topici per il trattamento delle ulcere venose.⁸⁴ Un lavoro Cochrane del 2022 ha dimostrato come addirittura per la detersione dell'ulcera venosa vi sia carenza di evidenze, in particolare verso il poliesametilene biguanide rispetto alla stessa soluzione fisiologica, al perossido di idrogeno comparato all'acqua sterile, alla propilbetaina e al poliexanide rispetto alla soluzione fisiologica o alla octenidina idrocloride fenossietanolo rispetto alla soluzione di Ringer.⁸⁵ Considerando la letteratura sopra riportata ed il rapporto rischio/beneficio, il panel raccomanda l'utilizzo di schiume in poliuretano in caso di lesioni venose essudative e di medicazioni all'argento in presenza di infezioni localizzate. Il basso livello di certezza dell'evidenza conduce ad una raccomandazione debole e allo specifico utilizzo in lesioni con difficile guarigione, intendendosi una mancata risoluzione dopo 6 mesi di opportuno trattamento.⁸⁶

Il presente lavoro non prende in considerazione la costo-efficacia delle medicazioni avanzate. Ricerche future sull'argomento sono fortemente incoraggiate, in particolare nel contesto di popolazioni omogenee, affette da lesioni omogenee, includenti anche le categorie più complesse.

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Diverse medicazioni sono disponibili per l'ulcerazione venosa, con efficacia variabile. I dati di costo-efficacia sono tanto limitati quanto necessari. In tale valutazione, il numero di cambi di medicazione è aspetto di grande importanza. Thomas and Young hanno comparato ad esempio Biatain Silicone con due medicazioni alternative. Il Biatain Silicone ha mostrato una miglior gestione dell'essudato, riducendo il cambio delle medicazioni, nonché il conseguente costo settimanale della lesione.⁸⁷ Il costo della gestione ulcerosa deve includere la media del costo del singolo intervento moltiplicato per il numero di interventi. Dalla prospettiva del pagante, il costo comprende la medicazione, dei materiali correlati, dello staff (incluso i costi di viaggio in caso di assistenza domiciliare). Cheng et al. hanno mostrato un esempio di tale calcolo nel contesto australiano.⁸⁸ Uno studio nel contesto italiano è fortemente auspicabile.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: Nei pazienti affetti da ulcerazione veno-linfatica (P) l'uso di medicazioni avanzate (I) in aggiunta alla detersione e compressione (C) migliora la percentuale di guarigione (O)?

- STRINGA DI RICERCA

Epistemonikos: title:(venous OR lymphatic) OR abstract:(venous OR lymphatic)) AND (title:(ulcer) OR abstract:(ulcer)) AND (title:(dressing) OR abstract:(dressing)) AND (title:(healing percentage OR time) OR abstract:(healing percentage OR time)).

Medline via Ovid: ((venous or lymphatic).ti,ab.) and (ulcer.ti,ab.) and (dressing.ti,ab.) and ("healing percentage".ti,ab. or time.ti,ab.)

- CRITERI DI INCLUSIONE:

DISEGNO DELLO STUDIO	PARTECIPANTI	INTERVENTO	RISULTATI	TIPO DI PUBBLICAZIONE	LINGUA
metanalisi, revisioni sistematiche	età: 18-65 anni pazienti affetti da ulcerazione veno-linfatica	medicazioni avanzate	percentuale di guarigione dell'ulcerazione	manoscritto originale su rivista indexata	inglese

- CRITERI DI ESCLUSIONE: tutti gli studi riportanti
 - a) popolazioni, interventi e comparatori irrilevanti
 - b) informazioni non rientranti nell'arco temporale fra il settembre 2014 ed il settembre 2024
 - c) lingua non inglese.
- RISULTATI: 4 meta-analisi sono state identificate, pubblicate tra il 2015 ed il 2022.⁷⁹⁻⁸² A seguito della revisione della letteratura e della discussione fra esperti, il Gruppo di Sviluppo, insieme al Gruppo di Sorveglianza, ha raggiunto l'approvazione unanime della raccomandazione.
- REFERENZE INDICANTI IL LEGAME FRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONE
 - a. Efficacia e Sicurezza: 79-82
 - b. Valori e preferenze dei pazienti: 80
 - c. Fattibilità: 79-82.
- ESITI IMPORTANTI E/O CRITICI NON REPERITI IN LETTERATURA: percentuale di guarigione in lesioni complicate e relativa costo-efficacia.

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/accettabilità
Nei pazienti affetti da ulcerazione veno- (P) l'uso di medicazioni avanzate (I) in aggiunta alla detersione e compressione (C) migliora la percentuale di guarigione (O)?	Il panel sottolinea come il livello di certezza dell'evidenza sia basso e come non vi siano calcoli di costo-efficacia. Considerando le evidenze disponibili, le schiume in poliuretano possono avere un eventuale solo minimo effetto sulla guarigione della lesione. Le medicazioni a base di argento possono promuovere la guarigione.	Medicazioni a base di schiume di poliuretano per le ulcere venose essudanti ed a base di argento per le lesioni localmente infette sono suggerite nelle lesioni di difficile guarigione (raccomandazioni DEBOLE con BASSA certezza di evidenza).	Le medicazioni in schiuma e a base di argento presentano un grande profilo di sicurezza. Le medicazioni in schiuma possono però generare macerazione ed eccessiva secchezza del letto ulceroso se non propriamente utilizzate. Le medicazioni all'argento possono stimolare reazioni allergiche. Non considerando la costo-efficacia, il bilancio rischio/beneficio è a favore del loro utilizzo.	Bassa	Facilitare la guarigione ulcerosa è di grande importanza considerando l'impatto di questa condizione sul paziente e sul sistema sanitario. Il panel favorisce l'utilizzo delle medicazioni in schiuma e a base di argento, ove indicato, alla luce anche del minimo beneficio riportato in letteratura e dell'esperienza empirica.	Il presente lavoro non prende in considerazione la valutazione di costo-efficacia. Altre investigazioni sull'argomento sono incoraggiate, nel contesto di popolazioni omogenee con lesioni omogenee, anche complicate.	La fattibilità di applicazione delle medicazioni in schiuma e all'argento è alta, similmente all'accettabilità da parte del paziente. Se applicate correttamente, tali medicazioni sono ben accettate dal paziente, che può beneficiare in particolare del controllo dell'essudato nel caso della schiuma e del dolore nel caso della medicazione all'argento.

Tab. 6A: Evidence to Decision Framework per la raccomandazione 6.

Population: Patients with venous leg ulcer			
O'Meara 2015 (trials published between inception to up to March 2015); 5 trials including 295 patients			
Frequentist random-effects pairwise meta-analysis			
Alginate dressings vs Plain non-adherent dressing			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) RR (95% CI) Certainty of evidence	GRADE Simple Language Summary
Proportion of ulcers healed ^{ab}	1 trials (60 participants)	64 (-112 to 288) RR: 1.08 (0.86 to 1.36) Very Low (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of alginate dressings on the proportion of ulcers healed when compared to plain non-adherent dressing.
a. Assumed risk: 800/1000 (MID: 50/1000)			
b. Healing assessed by proportion of ulcers fully epithelialised.			
CVD: chronic venous disease; CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: risk ratio; MID: minimal minimal important difference			
Population: people with venous leg ulcers			
Norman 2018 (trials published between inception to up to March 2018); 78 RCTs (7014 participants)			
Network meta-analysis (random-effects)			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) RR (95% CI)	GRADE Simple Language Summary
Alginate/sucralfate vs Nonadherent dressings			
Proportion of ulcers healed ^a	1 trials (60 participants)	1404 (300 to 4767) RR: 6.80 (2.24 to 20.7) Very Low (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of alginate/sucralfate compared to nonadherent dressings on the proportion of ulcers healed.
Cadexomer iodine vs Nonadherent dressings			
Proportion of ulcers healed ^a	1 trials (105 participants)	0 (-148 to 378) RR: 1.0 (0.39 to 2.56) Very Low (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of cadexomer iodine compared to nonadherent dressings on the proportion of ulcers healed.
PMM vs Nonadherent dressings			
Proportion of ulcers healed ^a	1 trials (74 participants)	102 (-48 to 365) RR: 1.42 (0.8 to 2.51) Very Low (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of PMM compared to nonadherent dressings on the proportion of ulcers healed.
Hydrocolloid vs Nonadherent dressings			
Proportion of ulcers healed ^a	7 trials (245 participants)	10 (-36 to 70) RR: 1.04 (0.85 to 1.29) Very Low (Due to serious risk of bias, inconsistency and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of hydrocolloid compared to nonadherent dressings on the proportion of ulcers healed.
Foam vs Nonadherent dressings			
Proportion of ulcers healed ^a	1 trials (132 participants)	36 (-22 to 106) RR: 1.15 (0.91 to 1.44) Low (Due to serious risk of bias and imprecision)	Foam may have little to no effect on the proportion of ulcers healed compared to nonadherent dressings.
a. Assumed risk: 242/1000 (MID: 50/1000)			
Healing defined as complete epithelialisation			
CEAP: Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology; CIVIQ-20: Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire; CVD: chronic venous disease; CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: risk ratio; MID: minimal minimal important difference			
Population: Adults with venous leg ulcers managed in any care setting			
Zhao2020 (trials published between inception to up to May 2019); 8 studies, including 1057 patients			
Frequentist random-effects pairwise meta-analysis			
Silver-containing dressings (various types) vs Traditional dressings			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) Certainty of evidence	GRADE Simple Language Summary
Proportion of ulcers healed ^a	6 trials (812 participants)	70 more (0 to 150) Low (Due to serious risk of bias and imprecision)	Silver-containing dressings may increase the proportion of ulcers healed when compared to traditional dressings.
a. Healing assessed by proportion of ulcers fully epithelialised.			
CVD: chronic venous disease; CI: confidence interval; OR: odds ratio; RD: risk difference			
Population: Adults with venous leg ulcers managed in any care setting			
Ribeiro 2022 (trials published between inception to up to May 2021); 1 trials including 60 patients			
Frequentist random-effects pairwise meta-analysis			
Hydrogel vs Gauze + saline			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) RR/MD (95% CI) Certainty of evidence	GRADE Simple Language Summary
Proportion of ulcers healed ^{ab}	1 trials (60 participants)	433 (73 to 1542) RR: 5.33 (1.73 to 16.42) Very Low (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of Hydrogel on the proportion of ulcers healed when compared to gauze + saline.
Changes in ulcer size from baseline (in cm)	1 trials (60 participants)	MD: -1.50 (-1.86 to -1.14) Low (Due to serious risk of bias and imprecision)	Hydrogel may decrease ulcer size compared to gauze + saline
a. Assumed risk: 100/1000 (MID: 50/1000)			
b. Healing assessed by proportion of ulcers fully epithelialised.			
CI: confidence interval; RR: risk ratio; MID: minimal minimal important difference; MD: mean difference			

Tab. 6B: Summary of Findings per la raccomandazione 6.

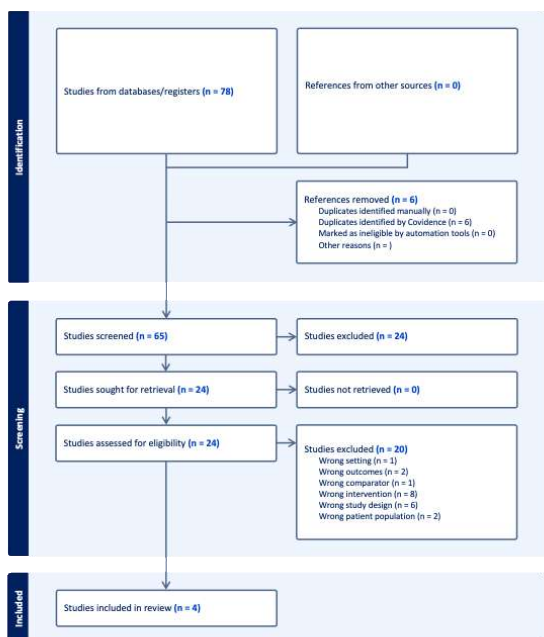


Fig. 6: Prisma Flow: Statement 6

- **APPLICABILITÀ**

A. **Fattori facilitanti:** L'utilizzo delle medicazioni avanzate in poliuretano ed argento è già in essere per cui il loro utilizzo su specifica indicazione come da raccomandazione è altamente facilitato.

B. **Ostacoli:** Non presenti ad eccezione dell'eventuale costo della medicazione, potenzialmente assorbibile dalla miglior gestione della lesione ulcerosa e dal conseguente contenimento dei costi associati alla patologia.

C. **Suggerimenti e strumenti:** Interazione con le società scientifiche per la promozione dell'educazione tanto sanitaria quanto della popolazione circa la corretta gestione dell'ulcerazione venosa.

D. **Potenziati implicazioni sulle risorse:**

1. Aumento del consumo di medicazioni avanzate ma riduzione dei costi associati alla cura grazie ad un'efficace gestione della patologia ulcerosa.
2. Diminuzione di carico del lavoro sanitario dedicato alla cura della patologia ulcerosa grazie ad una più rapida guarigione della ferita.

E. **Indicatori per il monitoraggio:**

1. Consumo delle medicazioni avanzate
2. Percentuali di guarigione delle lesioni cutanee.

Raccomandazione 7:

Farmaci veno-attivi

In caso di edema e/o dolore all'arto inferiore di origine venosa, si suggerisce mpff, calcio dobesilato, rutoside, ruscus o sulodexide rispetto a nessun trattamento. La differente qualità delle evidenze disponibili per i diversi farmaci deve essere conosciuta sia dal medico che dal paziente (raccomandazione DEBOLE, a FAVORE dell'intervento, con certezza di evidenza da MOLTO BASSA a MODERATA).

RAZIONALE

La moderna pratica veno-linfatica basata sull'evidenza scientifica deve fronteggiare un mercato in costante crescita proponente anche non propriamente validati prodotti da banco, in linea con la costante crescita del business correlato a tali supplementi per l'insufficienza venosa cronica pari ad un tasso annuo di crescita composto del 9.5% entro il 2034.⁸⁹ Gli analgesici sono tra i più comuni prodotti da banco (49.1%), in particolare fra le donne, giovani con educazione limitata e classi socio economiche medio-basse delle aree urbane.⁹⁰ In questo contesto l'analisi delle evidenze relative ai prodotti dedicati alla patologia venosa e linfatica diventa un dovere etico e scientifico.⁹¹ Per questo motivo, il panel si è focalizzato sugli effetti dei farmaci veno-attivi (VAD) in termini di controllo del dolore e dell'edema, lasciando l'analisi sull'impatto verso altri sintomi e segni, compresa l'ulcerazione cutanea venosa, per un altro lavoro specificatamente disegnato per lo scopo. Il sunto dei risultati riscontrati nelle diverse subanalisi è riportato in tab. 7B. MPFF, calcio dobesilato, ruscus, rutoside e sulodexide sono stati presi in considerazione alla luce della letteratura rinvenuta. La certezza dell'evidenza riguardo ai farmaci sopra menzionati nel controllo del dolore e dell'edema varia da molto basso a moderato, chiaramente mostrando la necessità di studi caratterizzati da un più alto valore metodologico al fine di poter arrivare a raccomandazioni forti. Ciò è suggerito anche dalle significative discrepanze nella certezza di evidenza riportata per meta-analisi separate finanche da un solo anno di pubblicazione (tab. 7A,B).^{92,93} Nessuna comparazione diretta fra i diversi farmaci può essere eseguita, per cui tutti i risultati sono confrontati con il placebo. Considerando la sub-analisi dei diversi farmaci usati per l'edema, MPFF è stato incluso in due meta-analisi a moderata certezza di evidenza, nel 2020 e 2023,^{92,94} one a bassa certezza nel 2021⁹³ ed una a molto bassa certezza nel 2019.⁹⁵ Il calcio dobesilato ha mostrato una moderata certezza di evidenza nel controllo dell'edema, ma è stato riportato in una sola meta-analisi.⁹² Il rutoside è stato incluso in

due meta-analisi sull'edema, mostrando bassi e molto bassi livelli di certezza dell'evidenza, nel 2020 e 2021, rispettivamente. La riduzione della certezza di evidenza nel periodo di un solo anno tra le pubblicazioni conferma ancora la necessità di un miglioramento metodologico per le future investigazioni sull'argomento.^{92,93} Il ruscus è stato valutato nel suo controllo dell'edema in una meta-analisi del 2021 riportante una bassa certezza dell'evidenza.⁹³ L'effetto del sulodexide nel controllo dell'edema è stato riscontrato in una meta-analisi del 2020, con molto bassa certezza di evidenza.⁹⁶ In conclusione, tutti i farmaci sopra-riportati hanno mostrato un potenziale effetto di controllo dell'edema venoso, con l'MPFF riportante la più abbondante letteratura, confermata da due meta-analisi di moderata certezza di evidenza rispetto al placebo.^{92,94} Il calcio dobesilato ha dimostrato di probabilmente ridurre l'edema rispetto al placebo, venendo incluso in una singola meta-analisi a moderata certezza di evidenza.⁹² Il ruscus potrebbe ridurre l'edema secondo una singola meta-analisi a bassa certezza di evidenza,⁹³ mentre il rutoside presenta risultati contraddittori per cui future investigazioni saranno necessari.^{92,93} Allo stesso modo, considerando il molto basso valore di certezza dell'evidenza dell'effetto del sulodexide sull'edema, altri studi sono raccomandati per rinforzare la raccomandazione (Tab. 7A).⁹³ Relativamente al controllo del dolore, MPFF è stato incluso in due meta-analisi mostranti un valore di certezza dell'evidenza molto basso, nel 2018 e nel 2021,^{93,95} nonché in una meta-analisi a moderata certezza di evidenza nel 2020.⁹² Il rutoside è stato incluso in due meta-analisi, mostrando valori di certezza di evidenza moderati nel 2020 e molto bassi nel 2021, rispettivamente. Ancora una volta, la riduzione della certezza di evidenza nel tempo di un anno richiede un miglioramento metodologico nelle prossime ricerche.^{92,93} Il ruscus è stato valutato nel 2021 in una meta-analisi a molto bassa certezza di evidenza.⁹³ L'effetto del sulodexide sul dolore è stato riportato in una meta-analisi del 2020, con valore di certezza di evidenza molto basso.⁹⁶ Come per il management dell'edema, tutti i sopra-menzionati farmaci mostrano un potenziale effetto sul dolore associato all'insufficienza venosa cronica, con l'MPFF ed il rutoside riportante una moderata certezza dell'evidenza nel confronto con il placebo.⁹² Allo stesso tempo, due altre meta-analisi a molto bassa certezza di evidenza sull'MPFF⁹⁵ ed il rutoside⁹³ ne hanno limitato la correlata raccomandazione. Il calcio dobesilato può ridurre il dolore venoso secondo due meta-analisi a basso livello di certezza di evidenza.^{92,93} Il ruscus⁹³ ed il sulodexide⁹⁶ hanno mostrato una certezza di evidenza molto bassa in una singola meta-analisi per cui ulteriori ricerche sono raccomandate (Tab. 7B). Tutti questi farmaci hanno dimostrato alti profili di sicurezza. Non prendendo in considerazione la costo-efficacia e gli aspetti di correlata

sostenibilità, il panel ha considerato i potenziali benefici sull'edema ed il dolore superiori al rischio per tutti i farmaci sopra-riportati, formulando una debole raccomandazione e sottolineando la certezza di evidenza raggiungente al massimo un valore moderato.

OEDEMA									
ref.	Bignamini 2020				certainty of evidence range				
sulodexide	SMD 1.54 (0.97 to 2.1) VERY LOW (Due to study design, and risk of bias)		We are very uncertain about the effects of suloxide compared to placebo on oedema		very low				
ref.	Kakkos 2018	Martinez-Zapata 2020	Pompilio 2021	Rabe 2023	certainty of evidence range				
mpff	SMD: -0.59 (-1.15 to -0.02) VERY LOW (Due to study design, serious risk of bias and inconsistency)	We are very uncertain about the effects of MPFF compared to placebo on ankle circumference.	MD: -5.98 (-7.78 to -4.18) MODERATE (Due to serious risk of bias)	Diosmine, Hidrosmine probably reduce ankle circumference compared to placebo.	MD: -3.36 (-38.11 to 35.85) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	MPFF may reduce ankle circumference compared to placebo.	MD: 6.7 (3.6 to 9.9) MODERATE (Due to serious risk of bias)	MPFF probably reduces ankle circumference compared to placebo.	very low to moderate
ref.	Martinez-Zapata 2020				certainty of evidence range				
calcium dobesilate	MD: -1.69 (-4.84 to 1.47) MODERATE (Due to serious imprecision)		Calcium dobesilate probably reduce ankle circumference compared to placebo		moderate (one meta-analysis)				
ref.	Martinez-Zapata 2020		Pompilio 2021		certainty of evidence range				
rutosides	MD: -2.45 (-5.06 to 0.15) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)		Rutosides may reduce ankle circumference compared to placebo.	MD: -0.79 (-6.52 to 4.91) VERY LOW (Due to serious risk of bias, inconsistency and imprecision)	We are very uncertain about the effects of rutosides compared to placebo on ankle circumference.	very low/low			
ref.	Pompilio 2021				certainty of evidence range				
ruscus			MD: -2.43 (-5.29 to 0.27) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	Ruscus+HMC+ VitC may reduce ankle circumference compared to placebo.	low				

Tab 7A: risultati delle meta-analisi dedicate all'effetto dei farmaci veno-attivi sul controllo dell'edema dell'arto inferiore, rispetto al placebo.

PAIN							
ref.	Bignamini 2020				certainty of evidence range		
sulodexide		SMD 2.51 (1.2 to 3.82) VERY LOW (Due to study design, and risk of bias)	<i>We are very uncertain about the effects of suloxide compared to placebo on pain.</i>		very low		
ref.	Kakkos 2018	Martinez-Zapata 2020	Pompilio 2021	certainty of evidence range			
mpff	SMD: -0.25 (-0.38 to -0.11) VERY LOW (Due to study design, serious risk of bias and imprecision)	<i>We are very uncertain about the effects of MPFF compared to placebo on pain.</i>	SMD: -0.23 (-0.41 to -0.05) MODERATE (Due to serious risk of bias)	<i>Diosmine, Hidrosmine probably have little to no difference on the risk of treatment failure compared to placebo</i>	MD: -6.10 (-119.06 to 90.70) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	<i>We are very uncertain about the effects of MPFF compared to placebo on pain.</i>	very low to moderate
ref.	Martinez-Zapata 2020		Pompilio 2021	certainty of evidence range			
calcium dobesilate		SMD: -0.15 (-0.34 to 0.05) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	<i>Calcium dobesilate may have little to no difference on the risk of treatment failure compared to placebo</i>	MD: 2.04 (-4.48 to 8.53) LOW (Due to serious risk of bias)	<i>Calcium dobesilate may have little to no difference on pain relief when compared to placebo.</i>	low	
ref.	Martinez-Zapata 2020		Pompilio 2021	certainty of evidence range			
rutosides		SMD: -0.71 (-1.23 to -0.19) MODERATE (Due to serious risk of bias)	<i>Rutosides probably have little to no difference on the risk of adverse events compared to placebo</i>	MD: -1.35 (-98.64 to 63.02) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	<i>We are very uncertain about the effects of Rutosides compared to placebo on pain.</i>	very low to moderate	
ref.	Pompilio 2021			certainty of evidence range			
ruscus			MD: -1.51 (-22.51 to 19.08) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	<i>We are very uncertain about the effects of Ruscus+HMC+ VitC compared to placebo on pain.</i>	very low		

Tab 7B: risultati delle meta-analisi dedicate all'effetto dei farmaci veno-attivi sul controllo del dolore dell'arto inferiore, rispetto al placebo.

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

I farmaci veno-attivi sono spesso utilizzati nei pazienti affetti da disturbi di drenaggio degli arti inferiori.

Nello studio di Kalin si riporta la necessità di identificare la corretta durata prescrittiva considerando lo status del paziente e la sottostante necessità di un approccio personalizzato.⁹⁷ C'è grande necessità di un randomizzato di alta qualità che migliori tanto l'evidenza di base quanto l'eventuale rimborsabilità dei prodotti validati.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: In pazienti affetti da disturbi veno-linfatici (P), sono le droghe veno-attive (I) più efficaci del placebo (C) nel controllo dell'edema e del dolore di origine venosa (O)?

- STRINGA DI RICERCA

Epistemonikos: (title:(chronic venous disease) OR abstract:(chronic venous disease)) AND

(title:(lymphedema) OR abstract:(lymphedema)) OR (title:(venous active drugs) OR

abstract:(venous active drugs))

((((venous) AND (active)) AND (drugs))) OR phlebotonics

((((mpff) OR (sulodexide)) OR (calcium dobesilate)) OR (ruthosides)) OR (horse chestnut) OR

(Pentoxifylline).

Medline via Ovid: ((chronic venous disease).ti,ab. and (lymphedema).ti,ab.) or (venous active drugs).ti,ab.

((venous and active and drugs).ti,ab.) or phlebotonics.ti,ab.

(mpff or sulodexide or calcium dobesilate or ruthosides or horse chestnut or pentoxifylline).ti,ab.

-
- CRITERI DI INCLUSIONE:

DISEGNO DELLO STUDIO	PARTECIPANTI	INTERVENTO	RISULTATI	TIPO DI PUBBLICAZIONE	LINGUA
metanalisi, revisioni sistematiche	età: 18-65 anni pazienti affetti da disturbi veno-linfatici	farmaci veno-attivi	edema dolore	manoscritto originale su rivista indexata	inglese

- CRITERI DI ESCLUSIONE: tutti gli studi riportanti
 - a) popolazioni, interventi e comparatori irrilevanti
 - b) informazioni non rientranti nell'arco temporale fra il settembre 2014 ed il settembre 2024

c) lingua non inglese.

- **RISULTATO:** 5 meta-analisi, pubblicate tra il 2018 ed il 2023, sono state identificate dalla ricerca.⁹²⁻⁹⁶ A seguito della revisione della letteratura e della discussione fra esperti, il Gruppo di Sviluppo, insieme al Gruppo di Sorveglianza, ha raggiunto l'approvazione unanime della raccomandazione.
- **REFERENZE INDICANTI IL LEGAME FRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONE**
 - Efficacia e Sicurezza:92-96
 - Valori e preferenze dei pazienti: 92,93
 - Fattibilità:92,93
- **ESITI IMPORTANTI E/O CRITICI NON REPERITI IN LETTERATURA:** subanalisi del controllo dell'edema e del dolore venoso dell'arto inferiore nelle diverse etnie.

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certeza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/ accettabilità
In pazienti affetti da disturbi veno-linfatici (P), sono le droghe veno-attive (I) più efficaci (O) del placebo (C) nel controllo dell'edema e del dolore di origine venosa?	Il panel sottolinea come non vi siano specifici protocolli di dosaggio e durata prescrittiva per i diversi farmaci veno-attivi dimostranti superiorità clinica. I prescrittori devono adeguarsi al singolo caso specifico.	In caso di edema e/o dolore all'arto inferiore di origine venosa, mpff, calcio dobesilato, rutoside, ruscus o sulodexide sono suggeriti in luogo di nessuna somministrazione di farmaco veno-attivo. La differente qualità delle evidenze disponibili per i diversi farmaci devono essere conosciute sia dal medico che dal paziente (raccomandazione DEBOLE, con certezza di evidenza da MOLTO BASSA a MODERATA).	mpff, calcio dobesilato, rutoside, ruscus e sulodexide hanno dimostrato grandi profili di sicurezza insieme a potenziali benefici clinici.	da molto bassa a moderata	Targettizzare la microcircolazione risulta di importanza clinica nella gestione della malattia venosa cronica. Favorire la buona pratica clinica in questo contesto è importante al fine anche di antagonizzare prodotti non opportunamente validati scientificamente, seppur presenti nel mercato.	Il presente lavoro non considera la costo-efficacia. I farmaci veno-attivi non sono al momento coperti dal Sistema Sanitario Nazionale. Valutazioni di costo-efficacia sono fortemente incoraggiate.	L'uso di farmaci veno-attivi è fattibile e accettato dal paziente opportunamente educato, anche alla luce dei minimi effetti collaterali e dei possibili benefit clinici.

Tab. 7C: Evidence to Decision Framework per la raccomandazione 7.

Population: Patients with CVD			
Kakkos 2018 (studies from inception up to December 14th, 2017)			
Frequentist fixed- and random-effects pairwise meta-analysis			
Micronized purified flavonoid fraction (MPFF) vs Placebo			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) RR (95% CI)	GRADE Simple Language Summary
Pain	1 trial 2 observational studies (839 participants)	SMD: -0.25 (-0.38 to -0.11) VERY LOW (Due to study design, serious risk of bias and imprecision)	We are very uncertain about the effects of MPFF compared to placebo on pain.
Ankle circum	1 trial 2 observational studies (282 participants)	SMD: -0.59 (-1.15 to -0.02) VERY LOW (Due to study design, serious risk of bias and inconsistency)	We are very uncertain about the effects of MPFF compared to placebo on ankle circumference.

CI: confidence interval; RR: risk ratio; MID: minimal minimal important difference; SMD: standardized mean difference

Population: Patients with CVD at any disease stage			
Sigmund 2020 (trials published between inception to up to 30 April 2019): 13 trials			
Frequentist random-effects pairwise meta-analysis			
Sulodexide vs Control (heparan sulfate and placebo)			
Outcome (subgroup)	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) RR/SMD(95% CI) Certainty of evidence	GRADE Simple Language Summary
Pain*	1 study (927 participants)	SMD 2.51 (1.2 to 3.82) VERY LOW (Due to study design, and risk of bias)	We are very uncertain about the effects of sulodexide compared to placebo on pain.
Oedema (volume)*	4 study (1005 participants)	SMD 1.54 (0.97 to 2.1) VERY LOW (Due to study design, and risk of bias)	We are very uncertain about the effects of sulodexide compared to placebo on oedema.
Adverse events	2 trials (270 participants)	41 (-34 to 173) RR: 1.31 (0.74 to 2.32) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	Sulodexide may have little to no difference on the risk of adverse events when compared to control group.

n: 131/1000 (MID: 100/1000)
* Meta-analysis of overall proportion from studies reporting a single proportion
CVD: chronic venous disease; CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: risk ratio; MID: minimal minimal important difference

Population: Patients with CVD in CEAP C6 class or C1-C5 classes			
Pomplio 2021 (trials published between inception to up to February 2020); 45 trials and 38 observational studies			
Network meta-analysis			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) MD (95% CI)	GRADE Simple Language Summary
Miconized purified flavonoid fraction (MPFF) vs Placebo			
Pain VAS (0-100)	1 trials (392 participants)	MD: -6.10 (-119.06 to 90.70) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of MPFF compared to placebo on pain.
Ankle circumference, in centimeters	4 trials (451 participants)	MD: -1.86 (-4.84 to 0.88) VERY LOW (Due to serious risk of bias, inconsistency and imprecision)	We are very uncertain about the effects of MPFF compared to placebo on ankle circumference.
CVIQ-20 (0-100)	1 trials (392 participants)	MD: -3.36 (-38.11 to 35.85) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	MPFF may reduce ankle circumference compared to placebo.
Ruscus extract combined with hesperidin methyl chalcone and vitamin C (Ruscus+HMC+V1C) vs Placebo			
Pain VAS (0-100)	1 trials (148 participants)	MD: -1.51 (-22.51 to 19.08) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of Ruscus+HMC+V1C compared to placebo on pain.
Ankle circumference, in centimeters	5 trials (324 participants)	MD: -2.43 (-5.29 to 0.27) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	Ruscus+HMC+V1C may reduce ankle circumference compared to placebo.
Hydroxyethyl-rutosides (HR) vs Placebo			
Pain VAS (0-100)	1 trials (35 participants)	MD: -1.35 (-98.64 to 63.02) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of HR compared to placebo on pain.
Ankle circumference, in centimeters	1 trials (104 participants)	MD: -0.78 (-4.52 to 4.91) VERY LOW (Due to serious risk of bias, inconsistency and imprecision)	We are very uncertain about the effects of HR compared to placebo on ankle circumference.
Calcium dobesilate vs Placebo			
Pain VAS (0-100)	2 trials (795 participants)	MD: 2.04 (-4.48 to 8.53) LOW (Due to serious risk of bias)	Calcium dobesilate have little to no difference on pain relief when compared to placebo.
CVIQ-20 (0-100)	3 trials (1116 participants)	MD: 0.95 (-4.97 to 2.56) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	Calcium dobesilate may increase ankle circumference compared to placebo.
Pain VAS (0-100) - MID 15 Ankle circumference and CVIQ-20: No MID was used for rating imprecision.			
CEAP: Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology; CVIQ-20: Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire; CVD: chronic venous disease; CI: confidence interval; DR: odds ratio; RR: risk ratio; MID: minimal minimal important difference			

Population: patients with chronic venous disease (CVD)			
Rabe 2023 (inception to April 2022); 8 studies involving 1835 patient			
Frequentist random-effects pairwise meta-analysis			
Miconized purified flavonoid fraction (MPFF) vs Placebo			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) RR (95% CI)	GRADE Simple Language Summary
Ankle circumference, in millimeters	4 trials (1274 participants)	MD: 6.7 (3.6 to 9.9) MODERATE (Due to serious risk of bias)	MPFF probably reduces ankle circumference compared to placebo.
Ankle circumference: no MID was used for imprecision rating			
CI: confidence interval; MD: mean difference; MID: minimal minimal important difference			

Population: patients with venous insufficiency			
Martínez-Zapata 2020 (from inception to November 2019): 56 studies (7690 participants)			
Frequentist fixed- and random-effects pairwise meta-analysis			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) Point estimate (95% CI)	GRADE Simple Language Summary
Calcium dobesilate vs Placebo			
Ankle circumference, in millimeters	3 trials (1475 participants)	MD: -1.69 [-4.84 to 1.47] MODERATE (Due to serious imprecision)	Calcium dobesilate probably reduce ankle circumference compared to placebo
Pain	8 trials (10662 participants)	SMD: -0.15 [-0.34 to 0.05] LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	Calcium dobesilate may have little to no difference on the risk of treatment failure compared to placebo
Adverse events ^a	4 trials (9108 participants)	23 (0 to 53) RR: 1.22 (1 to 1.49) MODERATE (Due to serious risk of bias)	Calcium dobesilate probably have little to no difference on the risk of adverse events compared to placebo
Diosmin, Hidrosmin vs Placebo			
Ankle circumference, in millimeters	3 trials (286 participants)	MD: -5.98 [-7.78 to -4.18] MODERATE (Due to serious risk of bias)	Diosmin, Hidrosmin probably reduce ankle circumference compared to placebo
Pain	3 trials (846 participants)	SMD: -0.23 [-0.41 to -0.05] MODERATE (Due to serious risk of bias)	Diosmin, Hidrosmin probably have little to no difference on the risk of adverse events compared to placebo
Adverse events ^b	9 trials (1429 participants)	8 (-32 to 21) RR: 0.93 (0.72 to 1.19) MODERATE (Due to serious risk of bias)	Diosmin, Hidrosmin probably have little to no difference on the risk of adverse events compared to placebo
Rutosides vs Placebo			
Ankle circumference, in millimeters	7 trials (602 participants)	MD: -2.45 [-5.06 to 0.15] LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	Rutosides may reduce ankle circumference compared to placebo.
Pain	3 trials (219 participants)	SMD: -0.71 [-1.23 to -0.19] MODERATE (Due to serious risk of bias)	Rutosides probably have little to no difference on the risk of adverse events compared to placebo
Adverse events ^c	14 trials (1329 participants)	31 (2 to 64) RR: 1.34 (1.02 to 1.74) MODERATE (Due to serious risk of bias)	Rutosides probably have little to no difference on the risk of adverse events compared to placebo
Treatment failure ^e [5-10 years]	8 trials (62 participants)	153 (-34 to 662) RR: 2.07 (0.76 to 5.63) LOW (Due to very serious imprecision)	Short duration may increase the risk of treatment failure compared to longer duration
Amisofone vs Placebo			
Adverse events ^d	1 trials (79 participants)	-18 (-44 to 247) RR: 0.5 (0.06 to 5.32) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of amisofone compared to placebo on adverse events
Centella asiatica vs Placebo			
Adverse events ^e	1 trials (94 participants)	38 (-115 to 335) RR: 1.54 (0.58 to 2.23) VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of Centella asiatica compared to placebo on adverse events
Grape seed extract vs Placebo			
Adverse events ^f	1 trials (75 participants)	-86 (-162 to 148) RR: 0.57 (0.15 to 1.74) VERY LOW (Due to serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of grape seed extract compared to placebo on adverse events
French maritime pine bark vs Placebo			
Pain	1 trials (40 participants)	SMD: -1.35 [-2.09 to -0.69] VERY LOW (Due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of French maritime pine bark compared to placebo on pain
a. 105/1000 (MID: 50/1000)			
b. 113/1000 (MID: 100/1000)			
c. 90/1000 (MID: 300/1000)			
d. 47/1000 (MID: 100/1000)			
e. 273/1000 (MID: 100/1000)			
f. 200/1000 (MID: 100/1000)			
Ankle circumference: no MID was used for imprecision rating			
CI, confidence interval; RR, risk ratio; MD, mean difference; MID, minimal clinically important difference; SMD, standardized mean difference			

Tab: 7D: Summary of Findings per la raccomandazione 7.

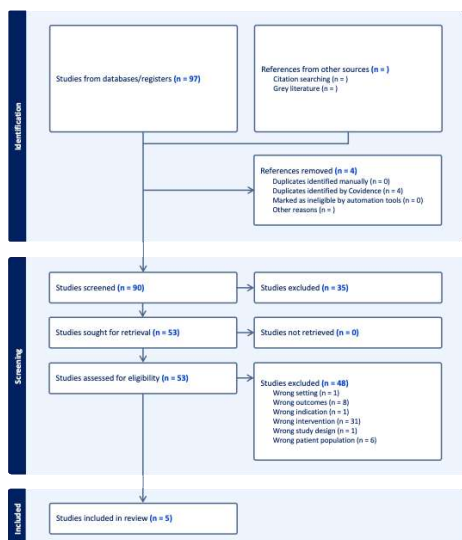


Fig. 7 Prisma Flow: raccomandazione 7.

APPLICABILITÀ

A. Fattori facilitanti:

L'utilizzo di farmaci veno-attivi è già prassi comune, insieme però anche al consumo di sostanze non solidamente validate dalla scienza. Per facilitare il corretto utilizzo delle sostanze più appropriate è utile creare adeguate campagne educazionali tanto per il personale sanitario quanto per la popolazione.

B. Ostacoli: Non presenti ad eccezione dell'eventuale costo del farmaco, potenzialmente assorbibile dalla miglior gestione della patologia venosa e dal conseguente contenimento dei costi associati alla patologia.

C. Suggerimenti e strumenti: Interazione con le società scientifiche per la promozione dell'educazione tanto sanitaria quanto della popolazione circa la corretta gestione della patologia venosa.

D. Potenziali implicazioni sulle risorse:

1. Aumento del consumo di farmaci veno-attivi ma riduzione dei costi associati alla cura grazie ad un'efficace gestione della patologia venosa.
2. Riduzione del numero di pazienti richiedenti un intervento chirurgico venoso.

E. Indicatori per il monitoraggio: Consumo di farmaci veno-attivi e percentuale di procedure venose evitate a seguito dell'efficace somministrazione degli stessi.

Indicazione di buona pratica clinica 8:

Prescrizione elastocompressiva

È appropriato che la compressione graduata per la dolenzia dell'arto inferiore da disordine venoso e/o linfatico sia prescritta da un professionista sanitario esperto (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

RAZIONALE

La compressione graduata certificata è di primaria importanza nella gestione della patologia venosa e linfatica. La relativa performance è però condizionata dalla compliance del paziente e dalla corretta prescrizione in genere.⁹⁸ Un'appropriata compressione deve dimostrare specifiche caratteristiche, includenti la sicurezza, il corretto microambiente tra cute e tessuto, la gestione degli odori, il gradiente di pressione desiderato e la vestibilità.⁹⁹ Sfortunatamente, il mercato è popolato anche da prodotti non propriamente certificati che possono confondere tanto il prescrittore quanto il consumatore.¹⁰⁰ Uno sforzo congiunto coinvolgente professionisti sanitari, pazienti, istituzioni ed educatori deve essere messo in campo al fine di godere dei necessari benefici portati dalla giusta compressione. In questo senso, si è dimostrato come un'appropriata prescrizione sanitaria del presidio compressivo porti ad un miglioramento della compliance del paziente finanche del 33%.¹⁰¹ Un'altra ragione che conduce alla mancanza di compliance verso i prodotti validati può essere riscontrato nel costo associato.¹⁰² In questo senso però uno studio dedicato dovrebbe mettere in evidenza il costo finale della patologia ed il relativo possibile controllo da parte dell'appropriata compressione stessa rispetto ai prodotti non certificati.¹⁰³ Un sondaggio coinvolgente 5070 professionisti sanitari ha mostrato come l'educazione su questo argomento possa influenzare positivamente la conoscenza, l'attitudine e la pratica verso la corretta prescrizione ed utilizzo della compressione.¹⁰⁴ La letteratura mostra chiaramente come non solo la prescrizione, bensì anche la misurazione della corretta taglia richieda expertise, mirata ad identificare il giusto prodotto per il paziente specifico.¹⁰⁵ In Italia i prodotti compressivi sono considerati device medici di classe I, secondo la regolamentazione europea 2017/745 e la figura professionale dell'eventuale prescrittore rimane non chiaramente esplicitata.¹⁰⁶ Ciò rappresenta un vuoto normativo importante da colmare considerando come la compressione sia sì sicura, ma allo stesso tempo presenti anche possibili controindicazioni ed effetti avversi associati alla errata prescrizione.^{107,108} Allo stesso tempo, ciò che è stato solitamente considerata una

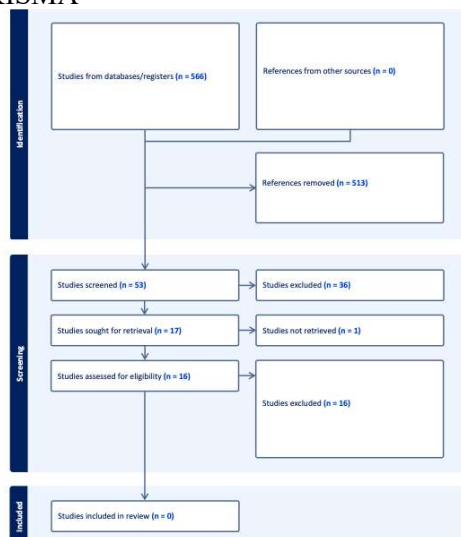
controindicazione, in specifiche circostanze, può rappresentare un'appropriata indicazione, come ad esempio l'utilizzo di una calza compressiva specificatamente disegnata per il paziente arteriopatico.¹⁰⁹ Per tutte le ragioni sopra descritte, le società scientifiche e le istituzioni dovrebbero evidenziare i requisiti tanto prescrittivi quanto di formazione di chi prescrive tali prodotti. Tanto i professionisti sanitari quanto i consumatori dovrebbero essere propriamente informati circa la significativa variabilità nella qualità dei prodotti disponibili nel mercato, nonché circa la necessità di riferirsi a professionisti esperti al fine di evitare l'utilizzo di una compressione inutile se non addirittura potenzialmente dannosa, a favore di presidi certificati e di potenziale grande beneficio per il paziente ed il sistema sanitario.^{1,110}

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Il nostro gruppo di ricerca ha precedentemente pubblicato circa la costo-efficacia della compressione in soggetti sani esposti a prolungato ortostatismo, riportando un beneficio di 1510 euro annui associato al contenimento dei costi associati alla malattia.¹⁰³ Studi scientifici simili sono necessari per evidenziare l'impatto economico della corretta compressione nel contesto della patologia venosa e linfatica.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: In pazienti affetti da insufficienza veno-linfatica dell'arto inferiore (P) la prescrizione della calza elastica da parte di un non esperto (I) è meno efficace di quella indicata da uno specialista (C) per il miglioramento della dolenzia (O)?
- STRINGA DI RICERCA: ((compression stocking\$.ti,ab. AND prescri\$.ti,ab.) OR ((non-healthcare professional\$ OR non healthcare professional\$.ti,ab.)
- PRISMA



- **INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA**

1. **L'affermazione è realmente necessaria nel contesto dell'attuale pratica clinica.**

Il contesto attuale vede una significativa confusione prescrittiva nel contesto dei presidi compressivi con conseguente acquisto di calze non certificate ed inadeguate clinicamente. E' fondamentale porre l'attenzione sanitaria e pubblica sull'importanza di una corretta prescrizione verso i correttamente prodotti tutori compressivi, in luogo di permettere il proliferare di un commercio non etico di calze non opportunatamente validate.

2. **L'implementazione dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica clinica, al netto, risulta in un ampio e positivo effetto, a seguito della considerazione di tutti i risultati rilevanti e delle possibili conseguenze a valle.**

Il corretto utilizzo di una compressione validata permette di agire significativamente sulla clinica e sui costi della patologia venosa e superficiale, a fronte di un rischio di complicanze nell'utilizzo assolutamente minimo ed associato appunto all'inadeguata prescrizione.

3. **Raccogliere e riassumere l'evidenza rappresenterebbe un misuse delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.**

L'importanza dell'adeguata compressione elastica nel positivo impatto clinico rispetto all'utilizzo di calze non validate nei valori compressivi graduati esercitati è evidente nello stesso razionale patofisiologico del disordine venoso e linfatico per cui una dettagliata ricerca e relativa sistematizzazione vengono considerate inappropriate a fronte delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.

4. **L'evidenza indiretta è connessa ad un ben documentato, chiaro ed esplicito razionale.**

L'evidenza del positivo impatto clinico della corretta prescrizione compressiva a favore dei pazienti veno-linfatici rappresenta chiaro ed esplicito razionale all'applicazione dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica qui riportata.

5. **L'affermazione è chiara ed attuabile.**

L'affermazione è chiara e attuabile ove si collabori con le società scientifiche, le istituzioni e le sanitarie dedicate alla vendita di tali prodotti affinché vi sia educazione medica e pubblica sull'argomento.

Process for developing good practice statement	Supporting information	Verification																				
Write Good Practice Statement																						
Does the statement follow a PICO prioritization process?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → 1) Explain why the PICO question was not prioritized but is being addressed → avoid developing any type of actionable statement that acts as an independent response to the PICO question.																						
Are the Population and Intervention components clear?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → Check whether you are developing an implementation consideration (refer to flow chart in Lotfi et al.(8))																						
Items to complete	Supporting information	Verification																				
<i>All the following criteria must be fulfilled to consider the statement a GPS.</i>																						
(1) Message is really necessary in regard to actual health care practice		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(2) Implementing the GPS results in a large net positive consequence (i.e. satisfy several evidence to decision (EtD) criteria) after consideration of all relevant outcomes and potential downstream consequences ** check the criteria considered in the development of the GPS.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evidence-to-Decision criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Importance of the problem</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty in effects</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Variability and certainty in the importance of outcomes</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Magnitude of resource requirements</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty of evidence of resource use</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Cost-effectiveness</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Equity</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Acceptability</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Feasibility</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Evidence-to-Decision criteria		Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>	Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>	Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>	Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	Equity	<input checked="" type="checkbox"/>	Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>	Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>
Evidence-to-Decision criteria																						
Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Equity	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>																					
(3) Collecting and summarizing the evidence is a poor use of a guideline panel's limited time, energy or resources. The opportunity cost of collecting and summarizing the evidence is large and can be avoided.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(4) There is a well-documented clear and explicit rationale connecting the indirect evidence		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(5) Clear and actionable (This criterion should apply to any developed statement. For example, all formal recommendations are clear and actionable)		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
Final judgement																						
Did you answer Yes to all of the above?	<input checked="" type="checkbox"/> Yes Development as GPS is appropriate <input type="checkbox"/> No Development as GPS is not appropriate → Revisit the PICO question and the importance of addressing it.																					

Tab. 8A: Indicazione di Buona Pratica Clinica checklist per l'affermazione 8.⁴

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/ accettabilità
In pazienti affetti da insufficienza veno-linfatica dell'arto inferiore (P) la prescrizione della calza elastica da parte di un non esperto (I) è meno efficace di quella indicata da uno specialista (C) per il miglioramento della dolenzia (O)?	Il paziente veno-linfatico è allo stato attuale esposto ad una non chiara prescrizione di tutori compressivi dell'arto inferiore e dunque al rischio dell'acquisto di materiale inadeguato.	È appropriato che la compressione graduata per la dolenzia dell'arto inferiore da disordine venoso e/o linfatico sia prescritta da un professionista sanitario esperto (AFFERMAZIONE DI BUONA PRATICA).	I benefici portati da una corretta compressione elastica nel paziente veno-linfatico riguardano tutta la sfera sintomatologica della patologia venosa e linfatica, nonché un miglioramento dell'eventuale edema. Gli unici rischi associati derivano da un'inadeguata prescrizione e non dal presidio stesso.	AFFERMAZIONE DI BUONA PRATICA	Il valore principale è quello dell'efficacia terapeutica associata alla certificata gradualità della pressione espressa dalla calza elastica validata. La preferenza è per la protezione del paziente da prodotti di non validata performance clinica.	Il presente documento esula da valutazioni di costo-efficacia. Il significativo e positivo impatto clinico dell'adeguata compressione rende comunque razionale investire nel suo utilizzo al fine di contenere i costi associati all'evoluzione della patologia.	La fattibilità è alta considerando la facile disponibilità del prodotto compressivo certificato. Si rende necessaria una campagna di informazione che permetta di distinguere tra prodotti validati e non. L'accettabilità è alta ove il personale sanitario prescrittivo sia ben istruito nell'indicare la tipologia e la taglia di calza opportuna per lo specifico paziente.

Tab. 8B: Evidence to Decision Framework, Indicazione di buona pratica clinica 8.

- **APPLICABILITÀ**

- A. **Fattori facilitanti:**

Presidi compressivi validati sono facilmente reperibili su tutto il territorio nazionale.

- B. **Ostacoli:**

Sussiste una notevole mancanza di educazione sanitaria e pubblica circa l'opportuna certificazione caratterizzante presidi compressivi scientificamente validati. E' necessario implementare i programmi di informazione in tale contesto.

- C. **Suggerimenti e strumenti:**

Creazione di un requisito di formazione del personale sanitario dedicato alla prescrizione affinché si indirizzi il paziente al giusto tutore elastico.

- D. **Potenziati implicazioni sulle risorse:**

Diminuzione dei costi di diagnosi e cura della patologia venosa e linfatica grazie al positivo effetto clinico della corretta compressione elastica.

- E. **Indicatori per il monitoraggio:**

Numero di prescrizioni di tutori elastici certificati rispetto a quelli non certificati.

Indicazione di buona pratica clinica 9:

Trattamento del linfedema

In caso di linfedema dell'arto inferiore, è appropriato che il trattamento conservativo sia eseguito da esperti professionisti per almeno tre mesi prima di eventualmente considerare un approccio chirurgico. Sia l'approccio conservativo che chirurgico devono essere offerti solo da centri di alta specializzazione, senza mai interrompere i protocolli conservativi, anche dopo eventuale procedura chirurgica svoltasi con successo (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

RAZIONALE

Il linfedema resta un'epidemia nascosta richiedente la massima attenzione nel migliorare il correlato management a livello globale. Un'appropriata terapia fisica, includente la compressione, la cura della cute, l'esercizio fisico ed il drenaggio linfatico manuale, rimane il pilastro della cura. Evitare l'involutione fibrotica dell'accumulo fluido, nonché l'evoluzione verso gli stadi più severi è di fondamentale importanza, tanto per il paziente quanto per il controllo dell'impatto sul sistema sanitario. Opzioni chirurgiche sono disponibili, con le due principali rappresentate dall'anastomosi linfo-venosa ed il trapianto linfonodale vascolarizzato. La letteratura mostra possibili risultati positivi della chirurgia linfatica in termini di controllo del volume dell'arto inferiore, miglioramento della qualità di vita, nonché un effetto preventivo sulla cellulite.¹¹¹ Allo stesso tempo però tali lavori consistono principalmente in case-reports e studi osservazionali, senza randomizzazione rispetto al trattamento conservativo isolato..¹¹² L'unico comparativo da noi trovato in letteratura è stato pubblicato da Mihara et al ed analizza l'aggiunta dell'anastomosi linfo-venosa a 3 mesi di trattamento conservativo rispetto al singolo prosieguo di quest'ultimo. Lo studio mostra i potenziali benefici chirurgici nella prevenzione della cellulite, ma a soli 6 mesi di follow-up, in assenza di differenze a livello delle circonferenze dell'arto, del dolore. L'indurimento di coscia è risultato però migliorato.¹¹³ L'analisi della certezza di evidenza di questo studio ha portato ad un valore molto basso, per cui la Indicazione di buona pratica clinica correlata si presenta debole. Follow up a medio-lungo termine dell'anastomosi sono necessari considerando la presente evidenza riportante un 75% di pervietà a 12 mesi ed un 36% a 24 mesi dopo la

chirurgia.¹¹⁴ Di più ancora, randomizzati che comparino il gold standard chirurgico con quello conservativo sono necessari nel caso si voglia raggiungere un forte grado di raccomandazione, non solo circa l'indicazione al trattamento, ma anche al relativo timing. Al momento, è alta la necessità di aumentare la certezza delle evidenze relative al trattamento chirurgico del linfedema.¹¹⁵ In considerazione dei dati sopra-riportati, la Indicazione di buona pratica clinica è in favore di un trattamento conservativo opportunamente erogato: solo in caso di fallimento di questo, dopo almeno 3 mesi, l'indicazione chirurgica dovrebbe essere presa in considerazione. Deve essere inoltre chiaramente espresso come l'intervento chirurgico non fermi il trattamento conservativo, alla luce anche della natura cronica dello stesso linfedema. La tempistica dei 3 mesi è stata identificata seguendo la necessità di interrompere prontamente il circolo vizioso conducente alla fibrosi,¹¹⁶ nonché i dati dello stesso studio di Mihara et al.¹¹³ Solamente centri iper-specializzati e ad alto volume dovrebbero gestire questi pazienti, considerando l'estrema iperspecializzazione richiesta per l'appropriato management, sia conservativo che chirurgico.¹¹⁷

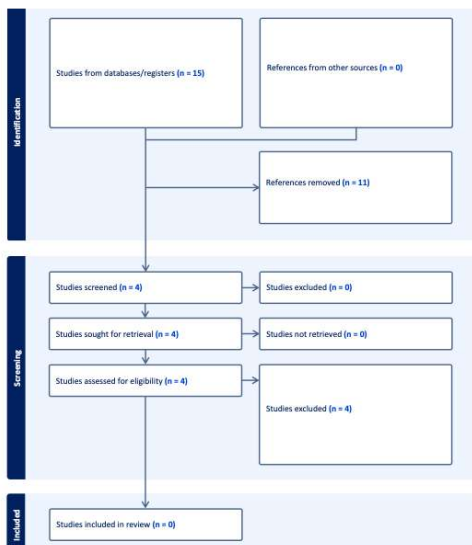
CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Il costo del linfedema è stato analizzato da Gutknecht et al. in 348 pazienti dell'area metropolitana di Amburgo (Germania). Il costo globale è risultato pari a € 5784 per paziente all'anno, con 4445 € (76.9%) per costi diretti e 1338 € per costi indiretti. Le voci principali di spesa sono state rappresentate dal massaggio per il drenaggio linfatico manuale e dai costi di disabilità.¹¹⁸ Un'analisi dei costi a livello Italiano è estremamente auspicabile, considerando tanto l'approccio conservativo quanto quello chirurgico.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: Nei pazienti affetti da linfedema (P), il trattamento chirurgico immediato (I) rispetto a tre mesi iniziali di approccio conservativo (C) porta ad un miglioramento dell'edema o ad una riduzione degli eventi avversi correlati alla patologia (O)?
- STRINGA DI RICERCA: (lymphedema).ti,ab. AND (lymphatic surgery).ti,ab. AND (conservative).ti,ab.

- PRISMA



INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

1. L'affermazione è realmente necessaria nel contesto dell'attuale pratica clinica.

L'affermazione è di assoluta necessità alla luce di un contesto clinico attuale caratterizzato da una carenza di appropriato iper-specialistico approccio conservativo antecedente ad un'eventuale indicazione chirurgica. È poi prioritario evidenziare l'importanza di coinvolgere solamente centri altamente specializzati considerando l'attuale rischio del paziente di venire operato inutilmente o inappropriatamente.

2. L'implementazione dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica clinica, al netto, risulta in un ampio e positivo effetto, a seguito della considerazione di tutti i risultati rilevanti e delle possibili conseguenze a valle.

Una corretta valutazione iperspecialistica con eventuale impostazione di appropriato piano terapeutico conservativo può ridurre l'eventuale necessità chirurgica, portando ad un ampio e positivo effetto tanto al paziente quanto al sistema sanitario nazionale.

3. Raccogliere e riassumere l'evidenza rappresenterebbe un misuse delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.

Non trattandosi di patologia acuta, bensì perdurante negli anni, l'aggiunta di 3 mesi di valutazione e gestione conservativa da parte di personale iperspecializzato rappresenta un beneficio assoluto, potenzialmente anche riducente il numero di casi tassativamente destinati a chirurgia, per cui una dettagliata ricerca e relativa sistematizzazione vengono considerate inappropriate a fronte delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.

4. L'evidenza indiretta è connessa ad un ben documentato, chiaro ed esplicito razionale.

L'evidenza del positivo impatto clinico di un adeguato approccio conservativo al linfedema, insieme alla carenza di forti evidenze a favore della chirurgia rappresentano chiaro ed esplicito razionale all'applicazione dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica qui riportata.

5. L'affermazione è chiara ed attuabile.

L'affermazione è chiara e attuabile ove si collabori con le società scientifiche e le istituzioni per incrementare l'educazione sanitaria e della popolazione circa la necessità di seguire protocolli standardizzati di cura conservativa piuttosto di indirizzare direttamente all'intervento chirurgico.

Process for developing good practice statement	Supporting information	Verification																				
<i>Write Good Practice Statement</i>																						
Does the statement follow a PICO prioritization process?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → 1) Explain why the PICO question was not prioritized but is being addressed → avoid developing any type of actionable statement that acts as an independent response to the PICO question.																						
Are the Population and Intervention components clear?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → Check whether you are developing an implementation consideration (refer to flow chart in Lotfi et al.(8))																						
Items to complete	Supporting information	Verification																				
<i>All the following criteria must be fulfilled to consider the statement a GPS.</i>																						
(1) Message is really necessary in regard to actual health care practice		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(2) Implementing the GPS results in a large net positive consequence (i.e. satisfy several evidence to decision (EtD) criteria) after consideration of all relevant outcomes and potential downstream consequences ** check the criteria considered in the development of the GPS.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evidence-to-Decision criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Importance of the problem</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty in effects</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Variability and certainty in the importance of outcomes</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Magnitude of resource requirements</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty of evidence of resource use</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Cost-effectiveness</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Equity</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Acceptability</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Feasibility</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Evidence-to-Decision criteria		Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>	Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>	Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>	Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	Equity	<input checked="" type="checkbox"/>	Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>	Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>
Evidence-to-Decision criteria																						
Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Equity	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>																					
(3) Collecting and summarizing the evidence is a poor use of a guideline panel's limited time, energy or resources. The opportunity cost of collecting and summarizing the evidence is large and can be avoided.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(4) There is a well-documented clear and explicit rationale connecting the indirect evidence		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(5) Clear and actionable (This criterion should apply to any developed statement. For example, all formal recommendations are clear and actionable)		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
<i>Final judgement</i>																						
Did you answer Yes to all of the above?	<input checked="" type="checkbox"/> Yes Development as GPS is appropriate <input type="checkbox"/> No Development as GPS is not appropriate → Revisit the PICO question and the importance of addressing it.																					

Tab. 9A: Indicazione di Buona Pratica Clinica checklist per l'affermazione 9.⁴

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certeza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/ accettabilità
Nei pazienti affetti da linfedema (P), il trattamento chirurgico immediato (I) rispetto a tre mesi iniziali di approccio conservativo (C) porta ad un miglioramento dell'edema o ad una riduzione degli eventi avversi correlati alla patologia (O)?	È mandatorio specificare come solo centri altamente specializzati possano gestire opportunamente questi pazienti, sia chirurgicamente che conservativamente.	In caso di linfedema dell'arto inferiore, è appropriato che il trattamento conservativo sia eseguito da esperti professionisti per almeno tre mesi prima di eventualmente considerare un approccio chirurgico. Sia l'approccio conservativo che chirurgico devono essere offerti solo da centri di alta specializzazione, senza mai interrompere i protocolli conservativi, anche dopo eventuale procedura chirurgica svoltasi con successo (AFFERMAZIONE DI BUONA PRATICA).	Il rapporto rischio/beneficio della chirurgia linfatica deve essere ben valutato, venendo attualmente a mancare la forte evidenza del beneficio stesso.	Affermazione di buona pratica	Il valore si esprime nella necessità di evitare un eccesso di trattamento, in particolare chirurgico, allo stesso tempo garantendo il massimo beneficio delle cure per una condizione debilitante quale il linfedema. Per questo motivo un tempo limitato di cura solamente conservativa viene indicato.	Il presente lavoro non include analisi economiche di costo-efficacia. Tanto l'approccio conservativo quanto quello chirurgico portano a costi significativi, alla luce anche della natura cronica della patologia.	La fattibilità della chirurgia linfatica è limitata dalla necessaria esperienza iper-specialistica, nonché da vari fattori anatomici ed emodinamici. L'accettabilità da parte del paziente è buona alla luce della mini-invasività dell'atto chirurgico. La compliance verso il trattamento conservativo può essere ottimizzata da un'appropriata educazione del paziente.

Tab. 9B: Evidence to Decision Framework for Statement 9

- **APPLICABILITÀ**

A. Fattori facilitanti:

Protocolli di cura conservativa del linfedema sono già stabiliti ed attuabili in tutta la nazione. E'fondamentale promuovere la loro adozione in modo standardizzato antecedentemente ad un eventuale indicazione chirurgica.

B. Ostacoli:

La pratica linfologica richiede alta specializzazione per cui si rende necessario potenziare l'esperienza nel settore del personale sanitario interessato.

C. Suggerimenti e strumenti: Creazione di requisiti di formazione del personale sanitario dedicato alla gestione del linfedema.

D. Potenziali implicazioni sulle risorse:

Incremento del carico di lavoro del personale dedicato alla cura del linfedema, ma anche diminuzione dei costi sanitari associati alla patologia, sia grazie alla riduzione evolutiva che al contenimento delle indicazioni chirurgiche.

E. Indicatori per il monitoraggio: Numero di pazienti non più candidabili ad intervento dopo 3 mesi di opportuna gestione conservativa.

Raccomandazione 10:

Trattamento del lipedema

In pazienti affetti da lipedema, si suggerisce dieta chetogenica e liposuzione solo in casi selezionati, caratterizzati da un significativo impatto sulla qualità di vita e dopo almeno sei mesi di improduttivo trattamento conservativo da parte di centri specializzati rispetto a nessun trattamento (raccomandazione DEBOLE, CONTRO l'intervento, con MOLTO BASSA certezza di evidenza).

RAZIONALE

Il lipedema degli arti inferiore è un'anomala deposizione infiammatoria di tessuto adiposo, manifestantesi con facilità ai lividi, dolore, disabilità fisica e psicologica. Gli attuali cardini terapeutici includono la compressione, la terapia fisica, l'esercizio, la dieta e, in casi selezionati, la chirurgia.¹¹⁹ Le evidenze sullo specifico tipo di compressione da utilizzare sono carenti, anche se un beneficio generale relativo all'utilizzo della compressione stessa nel linfedema è stato riportato.¹²⁰ Specifiche sui protocolli di esercizio fisico e sulle terapie fisiche sono ugualmente carenti. Molti tipi di dieta sono stati proposti negli anni, con nessuna dimostrante però uno specifico beneficio. Una meta-analisi sulla dieta chetogenica targettizzata sul lipedema ha riportato un potenziale beneficio relativo alla composizione corporea e alle misure antropometriche.¹²¹ La relativa certezza di evidenza si è attestata però a valori molto bassi, per cui è estremamente incerto quale tipo di alimentazione si debba indicare al paziente lipedematoso. In generale, evitare il sovrappeso è utile, seppure manchi una chiara correlazione tra lipedema ed obesità. L'opzione chirurgica è rappresentata dalla liposuzione (secca, umida, superumida, tumescente, laser, mega-liposuzione).¹²² Gli studi osservazionali hanno dimostrato sicurezza, fattibilità e risultati persistenti fino ad un follow up di 8 anni, ma nessuna investigazione ha dimostrato superiorità del trattamento chirurgico rispetto a quello conservativo in studi randomizzati.^{123,124} Una meta-analisi del 2024 ha valutato le diverse tecniche di liposuzione, sottolineando come le opzioni tumescenti, power-assisted e water-jet possano migliorare la tendenza agli ematomi, al gonfiore, alla sensibilità pressoria, nonché l'estetica. La liposuzione water-jet è risultata più efficace nel ridurre la tensione e l'impatto generale della patologia, ma con significativa eterogeneità in tutti i risultati e con nessuna comparazione con l'approccio conservativo. Tutti gli studi di questa meta-analisi sono inoltre retrospettivi.¹²⁵ Un possibile ruolo per le onde d'urto è stato descritto, sottolineando il correlato rilascio dei prodotti di perossidazione lipidica dal derma

edematoso ed un possibile effetto preventivo della sclerosi lipedematosa. Più dati devono essere prodotti per arrivare ad una raccomandazione però.¹²⁶ Un'altra meta-analisi del 2024 ha analizzato la liposuzione, ma senza paragoni con altri approcci terapeutici, piuttosto focalizzandosi sui dati pre e post-intervento. La certezza di evidenza si è attestata su valori molto bassi, conducendo all'impossibilità di formulare conclusioni circa gli effetti della liposuzione sull'edema, sul dolore, sugli ematomi, nonché sulla mobilità e qualità di vita (Tab 10 B). Ciò è dovuto principalmente alle limitazioni metodologiche di entrambe le revisioni sistematiche condotte da Amato, riportando dati e differenze con i gruppi di intervento senza riportare i comparatori. L'assenza di gruppi di comparazione è una limitazione critica in quanto impedisce la valutazione dell'effetto dell'intervento rispetto all'alternativa o al gruppo di controllo. Senza un comparatore, è impossibile determinare se i risultati ottenuti all'intervento stesso o a fattori di confondimento. Conseguentemente, i risultati mancano del rigore contestuale necessario per arrivare a conclusioni definitive circa il vero effetto dell'intervento.¹²⁷ Alla luce dei dati sopra riportati, la raccomandazione è di attendere almeno 6 mesi di appropriata cura conservativa prima di indicare una dieta chetogenica e/o interventi chirurgici di liposuzione. La gestione di questi pazienti deve essere realizzata solo in centri di alta specializzazione.

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA:

A nostra conoscenza, dati di costo-efficacia sul lipedema e la sua gestione non sono disponibili. Studi sull'argomento, includenti I costi diretti ed indiretti sono fortemente raccomandati.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: Nei pazienti affetti da lipedema (P), la procedura chirurgica immediata o una dieta specifica (I) sono superiori rispetto al trattamento conservativo (C) per la riduzione del dolore, dell'edema, degli ematomi, della qualità di vita, dei parametri antropometrici e della mobilità (O)?
- STRINGA DI RICERCA

Epistemonikos: (title:(lipedema) OR abstract:(lipedema)) AND (title:(treatment) OR abstract:(treatment)).

Medline: (lipedema).ti,ab. and (treatment).ti,ab.

- CRITERI DI INCLUSIONE:

DISEGNO DELLO STUDIO	PARTECIPANTI	INTERVENTO	RISULTATI	TIPO DI PUBBLICAZIONE	LINGUA
metanalisi, revisioni sistematiche	età: 18-65 anni lipedema	chirurgia del lipedema dieta	dolore, edema, ematomi, qualità di vita, parametri antropometrici e mobilità	manoscritto originale su rivista indexata	inglese

- CRITERI DI ESCLUSIONE: tutti gli studi riportanti
 - a) popolazioni, interventi e comparatori irrilevanti
 - b) informazioni non rientranti nell'arco temporale fra il settembre 2014 ed il settembre 2024
 - c) lingua non inglese.
- RISULTATI: due meta-analisi sono state identificate e valutate.^{121,127}
- REFERENZE INDICANTI IL LEGAME FRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONE
 - a. Efficacia e Sicurezza: 127, 149
 - b. Valori e preferenze dei pazienti: 127,149
 - c. Fattibilità: 127,149
- ESITI IMPORTANTI E/O CRITICI NON REPERITI IN LETTERATURA: subanalisi del controllo post-procedurale dei diversi stadi di lipedema.

A seguito della revisione della letteratura e della discussione fra esperti, il Gruppo di Sviluppo, insieme al Gruppo di Sorveglianza, ha raggiunto l'approvazione unanime della raccomandazione.

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					Fattibilità/accettabilità
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	
Nei pazienti affetti da lipedema (P), la procedura chirurgica immediata o una dieta specifica (I) sono superiori rispetto al trattamento conservativo (C) per la riduzione del dolore, dell'edema, degli ematomi, della qualità di vita, dei parametri antropometrici e della mobilità (O)?	Mentre la liposuzione ha dimostrato sicurezza e fattibilità in mani esperte e seguendo un'appropriate indicazione, nessuno studio comparativo ha analizzato il confronto con l'approccio conservativo. Lo stesso accade per la dieta chetogenica destinata al paziente lipedematoso.	In pazienti affetti da lipedema, le diete chetogeniche e la liposuzione devono essere eventualmente indicate solo in casi selezionati, caratterizzati da un significativo impatto sulla qualità di vita e dopo almeno sei mesi di improduttivo trattamento conservativo da parte di centri specializzati.	Il beneficio della liposuzione e/o della dieta chetogenica nel contesto del lipedema non è chiaro. Considerando che entrambe queste pratiche possono portare ad eventi avversi, attenzione estrema deve essere posta nella loro indicazione.	Molto bassa	I valori evidenziati da questa raccomandazione consistono nella promozione del miglior approccio conservativo al lipedema, considerando anche la persistenza della condizione patologica anche dopo l'eventuale chirurgia e dieta stessa.	Il presente lavoro non ha incluso una valutazione della costo-efficacia, di cui se ne raccomanda l'esecuzione, in particolar modo nel contesto chirurgico.	Tanto la liposuzione quanto la dieta chetogenica hanno mostrato fattibilità. L'accettabilità può venire limitata dalla natura invasiva della chirurgia e dalla compliance del paziente alla dieta.

Tab. 10A: Evidence to Decision Framework per la raccomandazione 10.

Population: Women diagnosed with lipedema based on the manifestation of typical clinical signs			
Amato 2024 (studies published between inception to up to up to January 15, 2024); 7 studies			
Frequentist random-effects pairwise meta-analysis			
Low-carbohydrate, high-fat (LCHF) ketogenic diets (pre- and post-intervention)			
Outcome	Number of trials (participants)	MD (95% CI)* Certainty of evidence	GRADE Simple Language Summary
Lean Body Mass (kg)	3 studies (151 participants)	MD: -2.1 (-0.61 to -3.59) VERY LOW (Due to study design and serious risk of bias)	We are very uncertain about the effects of low-carbohydrate, high-fat (LCHF) ketogenic diets on LBM.
Waist/Hip ratio	4 studies (121 participants)	0 (0.01 to -0.01) VERY LOW (Due to study design, serious risk of bias and imprecision)	We are very uncertain about the effects of low-carbohydrate, high-fat (LCHF) ketogenic diets on waist/hip ratio.
Pain sensitivity (VAS 0-10)	4 studies (102 participants)	MD: -1.12 (-0.44 to -1.79) VERY LOW (Due to study design and serious risk of bias)	We are very uncertain about the effects of low-carbohydrate, high-fat (LCHF) ketogenic diets on pain sensitivity.
*Mean difference pre- and post-intervention			
CI: confidence interval; MD: mean difference			
Population: People with chronic venous insufficiency (CEAP 2-6)			
Amato 2024 (trial published between inception to up to August 2024); 7 studies			
Frequentist random-effects pairwise meta-analysis			
Outcome	Number of trials (participants)	MD (95% CI)* Certainty of evidence	GRADE Simple Language Summary
Liposuction for lipedema (pre- and post-intervention)			
Pain (VAS 0-10)	4 studies (224 participants)	MD: -4.73 (-3.68 to -5.77) VERY LOW (Due to study design and serious risk of bias)	We are very uncertain about the effects of liposuction on pain.
Edema (VAS 0-10)	1 studies (63 participants)	MD: -5.23 (-4.51 to -5.95) VERY LOW (Due to study design and serious risk of bias)	We are very uncertain about the effects of liposuction on edema.
Bruising (VAS 0-10)	2 studies (88 participants)	MD: -3.54 (-1.18 to -5.9) VERY LOW (Due to study design and serious risk of bias and inconsistency)	We are very uncertain about the effects of liposuction on bruising.
Mobility impairment (VAS 0-10)	1 studies (63 participants)	MD: -4.68 (-3.88 to -5.48) VERY LOW (Due to study design and serious risk of bias)	We are very uncertain about the effects of liposuction on mobility.
Quality of Life (VAS 0-10) ^f	1 studies (50 participants)	MD: -4.1 (-2.26 to -5.94) VERY LOW (Due to study design and serious risk of bias)	We are very uncertain about the effects of liposuction on quality of life.
*Mean difference pre- and post-intervention			
CI: confidence interval; MD: mean difference			

Tab. 10B: Summary of Findings per la raccomandazione 10.

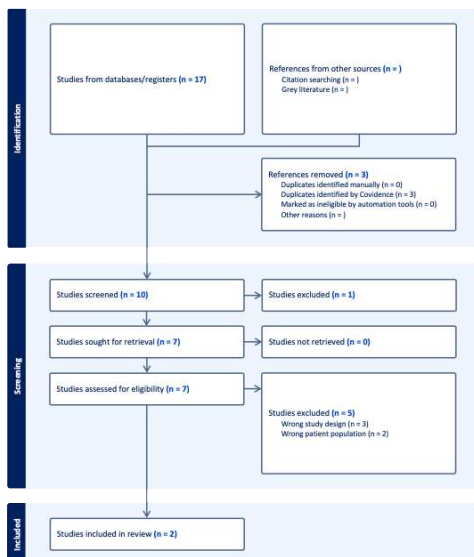


Fig. 10: Prisma Flow per la raccomandazione 10.

- **APPLICABILITÀ**

A. **Fattori facilitanti:** I protocolli di trattamento raccomandati sono già disponibili in tutta la nazione.

Una divulgazione dei corretti principi e delle adeguate tempistiche di cura è faciliterebbe l'immediata applicazione della raccomandazione.

B. **Ostacoli:** Mancano ancora percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali dedicati che permettano un organizzato e facilitato accesso alle cure.

C. **Suggerimenti e strumenti:**

1. Sinergia tra società scientifiche ed istituzioni per l'incremento dell'educazione sanitaria professionale sulla tematica, nonché della consapevolezza pubblica relativa alla problematica del lipedema.
2. Creazione di un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale dedicato, includente aspetti dello stile di vita, insieme alle precise indicazioni procedurali.

D. **Potenziali implicazioni sulle risorse:**

Incremento del carico di lavoro del personale dedicato alla cura del lipedema, ma anche diminuzione dei costi sanitari associati alla patologia, sia grazie alla riduzione evolutiva che al contenimento delle indicazioni chirurgiche.

E. **Indicatori per il monitoraggio:**

Numero di pazienti non più candidabili ad intervento dopo 6 mesi di opportuna gestione conservativa.

Indicazione di buona pratica clinica 11:

Screening Doppler nel trattamento degli inestetismi venosi

È appropriato eseguire uno screening mediante eco-color-Doppler venoso prima del trattamento degli inestetismi venosi dell'arto inferiore (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

RAZIONALE

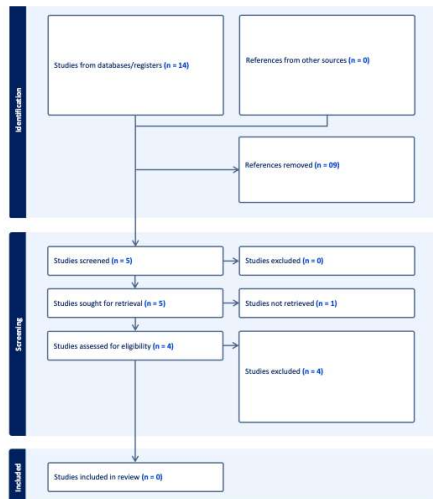
Un costante aumento della richiesta di trattamenti estetici è stato riportato, in associazione anche all'utilizzo dei social media.¹²⁸ Il fenomeno include le teleangectasie degli arti inferiori, con un aumento del tasso di crescita annuale composto dell'8.2% dal 2023 al 2031.¹²⁹ Mentre questa procedura venosa viene indicata per motivi estetici, una sottostante patologica alterazione del drenaggio può venire misconosciuta in assenza di un corretto screening ecografico. Ciò è in linea con l'identificazione di un 26% di teleangectasie presentanti reflussi patologici sottostanti¹³⁰ e di un 65% di casi alimentati direttamente da una perforante incompetente.¹³¹ Il trattamento inadeguato di questi pazienti porta non solo al mancato raggiungimento del risultato estetico, ma anche al possibile peggiorare dello stesso drenaggio dell'arto. Di più ancora, il trattamento delle teleangectasie richiede solitamente sessioni multiple, la cui pianificazione strategica richiede valutazioni sia cliniche che ecografiche, con quest'ultimo indirizzato anche alla valutazione dei precedenti trattamenti e delle eventuali complicanze, fra cui la trombosi dei vasi non targettizzati.¹³² Sfortunatamente, una "infodemia" è presente nei social media e in vari altri canali di comunicazione, facilmente esponendo il paziente a procedure malamente erogate, senza neppure un'appropriata valutazione del drenaggio dell'arto. La Indicazione di buona pratica clinica di sempre eseguire uno screening eco-color-Doppler prima di un eventuale trattamento estetico teleangectasico richiama l'etica in medicina estetica già espressa in una dedicata pubblicazione del 2024.¹³³

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA:

Una valutazione del costo della prestazione ecografica è tanto mancante in letteratura quanto necessaria nel determinare la sostenibilità pubblica della correlata Indicazione di buona pratica clinica.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: Nei pazienti affetti da disturbi estetici venosi dell'arto inferiore (P), sono l'identificazione ecografica ed il trattamento dell'eventuale sottostante reflusso (I) comparati al trattamento della sola teleangiectasia (C) più appropriati per la riduzione delle recidive (O)?
- STRINGA DI RICERCA: (ultrasound).ti,ab. AND ((teleangiectasia OR spider vein\$.ti,ab.).
- PRISMA



- **INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA**

1. **L'affermazione è realmente necessaria nel contesto dell'attuale pratica clinica.**

L'affermazione è di assoluta necessità alla luce di un contesto clinico attuale caratterizzato da una tendenza al trattamento degli inestetismi capillari superficiali in assenza di una precedente valutazione dello stato eventualmente patologico della circolazione sottostante.

2. **L'implementazione dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica clinica, al netto, risulta in un ampio e positivo effetto, a seguito della considerazione di tutti i risultati rilevanti e delle possibili conseguenze a valle.**

Una corretta valutazione della circolazione sottostante agli inestetismi capillari di superficie porta ad un significativo positivo risultato caratterizzato dal controllo dell'eventuale situazione patologica sottostante, nonché della tendenza alla recidiva estetica.

3. **Raccogliere e riassumere l'evidenza rappresenterebbe un misuse delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.**

Partendo dal principio fisiopatologico che vede gli inestetismi capillari insorgere da un'ipertensione venosa sottostante, l'appropriatezza di una corretta valutazione ed eventuale trattamento delle vene nutrici delle stesse teleangectasie risulta evidente. Per tale motivo una dettagliata ricerca e relativa sistematizzazione vengono considerate inappropriate a fronte delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.

4. L'evidenza indiretta è connessa ad un ben documentato, chiaro ed esplicito razionale.

L'evidenza delle recidive telangectasiche da persistenti sorgenti venose sottostanti rappresenta prova indiretta, chiara ed esplicita del razionale alla base dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica.

5. L'affermazione è chiara ed attuabile.

L'affermazione è chiara e attuabile alla luce della pronta disponibilità tanto dell'indagine ecografica quanto della strumentazione eventualmente necessaria per il trattamento.

Process for developing good practice statement	Supporting information	Verification																				
<i>Write Good Practice Statement</i>																						
Does the statement follow a PICO prioritization process?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → 1) Explain why the PICO question was not prioritized but is being addressed → avoid developing any type of actionable statement that acts as an independent response to the PICO question.																						
Are the Population and Intervention components clear?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → Check whether you are developing an implementation consideration (refer to flow chart in Lotfi et al.(8))																						
Items to complete	Supporting information	Verification																				
All the following criteria must be fulfilled to consider the statement a GPS.																						
(1) Message is really necessary in regard to actual health care practice		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(2) Implementing the GPS results in a large net positive consequence (i.e. satisfy several evidence to decision (EtD) criteria) after consideration of all relevant outcomes and potential downstream consequences ** check the criteria considered in the development of the GPS.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evidence-to-Decision criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Importance of the problem</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty in effects</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Variability and certainty in the importance of outcomes</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Magnitude of resource requirements</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty of evidence of resource use</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Cost-effectiveness</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Equity</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Acceptability</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Feasibility</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Evidence-to-Decision criteria		Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>	Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>	Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>	Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	Equity	<input checked="" type="checkbox"/>	Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>	Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>
Evidence-to-Decision criteria																						
Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Equity	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>																					
(3) Collecting and summarizing the evidence is a poor use of a guideline panel's limited time, energy or resources. The opportunity cost of collecting and summarizing the evidence is large and can be avoided.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(4) There is a well-documented clear and explicit rationale connecting the indirect evidence		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(5) Clear and actionable (This criterion should apply to any developed statement. For example, all formal recommendations are clear and actionable)		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
<i>Final judgement</i>																						
Did you answer Yes to all of the above?	<input checked="" type="checkbox"/> Yes Development as GPS is appropriate <input type="checkbox"/> No Development as GPS is not appropriate → Revisit the PICO question and the importance of addressing it.																					

Tab. 11A: Indicazione di Buona Pratica Clinica checklist per l'affermazione 11.⁴

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/accettabilità
Nei pazienti affetti da disturbi estetici venosi dell'arto inferiore (P), sono l'identificazione ecografica ed il trattamento dell'eventuale sottostante reflusso (I) comparato al trattamento della sola teleangectasia (C) più appropriati per la riduzione delle recidive (O)?	Subanalisi relative ai diversi fenotipi cutanei sono necessarie per una valutazione accurata delle popolazioni di diverse etnie.	È appropriato eseguire uno screening mediante eco-color-Doppler venoso prima del trattamento degli inestetismi venosi dell'arto inferiore.	Il beneficio si riscontra principalmente nell'ottimizzazione del risultato estetico e nella riduzione delle recidive. I rischi sono di minima entità ed associati all'imperizia medica più che alla procedura che, di per sé, è invece estremamente sicura.	Affermazione di buona pratica.	Il valore si riscontra nella promozione di una procedura che interessi tanto l'aspetto estetico quanto terapeutico, associato all'inestetismo stesso. La preferenza è per un approccio estetico duraturo e consistente nel risultato non solo a breve termine.	La valutazione di sostenibilità esula dal fine di questo documento, ma il costo dell'aggiunta di una valutazione ed eventuale trattamento delle vene rifornenti gli inestetismi capillari viene facilmente compensato dal costo di ripetere alternativamente e sessioni estetiche più superficiali.	L'aggiunta dell'indagine ecografica e dell'eventuale trattamento delle vene rifornenti i capillari è estremamente fattibile considerando la larga disponibilità di apparecchiatura Doppler e della strumentazione atta al trattamento. L'accettabilità è alta considerando la mini-invasività

Tab. 11B: Evidence to Decision Framework for Statement 11.

- **APPLICABILITÀ**

- A. **Fattori facilitanti:** L'indagine ecografica e la strumentazione necessaria per il trattamento dell'eventuale vena nutrice sono già facilmente reperibili su tutto il territorio nazionale e parte della normale dotazione dell'ambulatorio flebologico.
- B. **Ostacoli:** I trattamenti ecoguidati richiedono un livello di esperienza professionale superiore a quello della semplice iniezione diretta per cui i Medici interessati a tale pratica devono venire opportunamente istruiti.
- C. **Suggerimenti e strumenti:** Creazione di requisiti di formazione del personale sanitario dedicato alla gestione degli inestetismi venosi.
- D. **Potenziati implicazioni sulle risorse:** Trattandosi di tematica estetica, non si ravvisa la necessità di un coinvolgimento delle risorse sanitarie, quanto piuttosto la realizzazione di campagne atte a scongiurare un trattamento di superficie eseguito senza adeguata esperienza e consapevolezza dello stato di salute della circolazione sottostante.
- E. **Indicatori per il monitoraggio:** Numero di indagini ecografiche di screening del sistema venoso prodromiche al trattamento estetico.

Raccomandazione 12:

Plasma Ricco di Piastrine nel trattamento delle ulcere venose

Si suggerisce il Plasma Ricco di Piastrine (PRP) nelle ulcere venose difficili da guarire rispetto al solo debridement e compressione (raccomandazione DEBOLE, a FAVORE dell'intervento, con BASSA certezza di evidenza).

RAZIONALE

Il Plasma Ricco di Piastrine (PRP), insieme a tutta la Medicina Rigenerativa, alla luce del potenziale beneficio clinico, ha visto una costante crescita di interesse nella comunità medica.¹³⁴ Il PRP consiste nel plasma a concentrazione piastrinica superiore a quella rinvenibile nel sangue umano. Il suo contenuto in fattori di crescita e mediatori anti-infiammatori presenta la potenzialità di impattare positivamente i processi infiammatori e gli sbilanciamenti proteasici del letto ulceroso venoso.¹³⁵ Un effetto concentrazione dipendente non è stato dimostrato e, anzi, valori superiore a 2.5 rispetto al baseline possono avere effetti inibitori.¹³⁶ Una meta-analisi dedicata al PRP nel contesto ulceroso veno-linfatico non è disponibile in letteratura, per cui il nostro gruppo di ricerca ne ha qui prodotta una. La nostra analisi ha incluso 7 studi randomizzati controllati, pubblicati tra il 2016 ed il 2021. La valutazione ha incluso PRP vs controllo, gel piastrinico vs controllo e PRP vs gel piastrinico. Il gruppo di controllo ha incluso l'utilizzo della compressione e delle medicazioni avanzate.¹³⁷⁻¹⁴³ La meta-analisi ha dimostrato come il PRP possa ridurre la dimensione dell'ulcerazione rispetto al controllo, ma con una certezza di evidenza bassa. Con molto bassa certezza di evidenza invece il PRP può guarire l'ulcera rispetto al controllo ed al gel piastrinico. Lo stesso nel paragone fra gel piastrinico e controllo (Tab. 12B). Alla luce dei dati sopra riportati, non è possibile formulare raccomandazioni forti circa l'uso del PRP nel trattamento dell'ulcerazione venosa. Allo stesso tempo, considerando la possibilità di accelerare la rigenerazione tissutale del letto ulceroso, il PRP può rappresentare una valida opzione nelle lesioni di difficile guarigione. È fondamentale pianificare studi di costo-efficacia, in considerazione anche del potenziale risparmio temporale nella gestione della patologia ulcerosa. La dettagliata meta-analisi è riportata in appendice.

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Una meta-analisi ha esplorato la costo-efficacia del PRP nelle ulcere venose riportando un possibile ma non certo beneficio.¹⁴⁴ Ulteriori ricerche sull'argomento sono necessarie, includendo il costo della struttura e del personale nelle multiple visite.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: Nei pazienti affetti da ulcerazione veno-linfatica (P), il PRP (I) migliora la percentuale di guarigione (O) rispetto al trattamento standard (C)?

- STRINGA DI RICERCA

Epistemonikos: (title:(regenerative) OR abstract:(regenerative)) AND (title:(ulcer) OR abstract:(ulcer)).

Medline: (regenerative).ti,ab. and (ulcer).ti,ab.

- CRITERI DI INCLUSIONE:

DISEGNO DELLO STUDIO	PARTECIPANTI	INTERVENTO	RISULTATI	TIPO DI PUBBLICAZIONE	LINGUA
metanalisi, revisioni sistematiche, studi randomizzati	età: 18-65 anni pazienti affetti da ulcerazione veno-linfatica	trattamento con plasma ricco di piastrine	percentuale di guarigione dell'ulcerazione	manoscritto originale su rivista indexata	inglese

- CRITERI DI ESCLUSIONE: tutti gli studi riportanti
 - a) popolazioni, interventi e comparatori irrilevanti
 - b) informazioni non rientranti nell'arco temporale fra il settembre 2014 ed il settembre 2024
 - c) lingua non inglese.
- RISULTATO: gli articoli identificati hanno permesso di produrre una nuova meta-analisi riportata in appendice, da cui si è proceduto mediante "Evidence to Decision Framework" (Tab. 12 A). A seguito della revisione della letteratura e della discussione fra esperti, il Gruppo di Sviluppo, insieme al Gruppo di Sorveglianza, ha raggiunto l'approvazione unanime della raccomandazione.
- REFERENZE INDICANTI IL LEGAME FRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONE
 - a. Efficacia e Sicurezza: 137-143
 - b. Valori e preferenze dei pazienti: 139-141

c. Fattibilità: 139,140

- ESITI IMPORTANTI E/O CRITICI NON REPERITI IN LETTERATURA: percentuale di guarigione dell'ulcera veno-linfatica complicata.

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/ accettabilità
Nei pazienti affetti da ulcerazione veno-linfatica (P), il PRP (I) migliora la percentuale di guarigione (O) rispetto al trattamento standard (C)?	La raccomandazione e non considera la costo-efficacia, né la concentrazione ottimale del PRP. Inoltre, altre ricerche sono necessarie per l'analisi di ulcere omogenee e complicate.	Si suggerisce il Plasma Ricco di Piastrine (PRP) nelle ulcere venose difficili da guarire (raccomandazione DEBOLE con BASSA certezza di evidenza).	Considerando i profili di sicurezza dimostrati dal PRP e la necessità di migliorare la gestione della patologia ulcerosa, il beneficio dell'aggiunta del PRP dopo alcuni mesi di trattamento infruttuoso delle ulcere venose è considerato appropriata.	Bassa	Il valore preso in considerazione è basato sull'impatto della patologia ulcerosa venosa tanto sul paziente quanto sul sistema sanitario delle ulcere venose di difficile guarigione.	il presente lavoro non prende in considerazione la costo-efficacia. Ricerche future sono di primaria importanza.	La preparazione del PRP è veloce e facilmente eseguibile, impattando minimamente la tradizionale pratica clinica e l'accettabilità da parte del paziente.

Tab 12A: Evidence to Decision: statement 12

Population: Patients with vein or lymphatic ulcers			
7 trials (304 participants)			
Bayesian Network meta-analysis			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk per 1000 (95%CI) OR/MD (95% CI) Certainty of evidence	GRADE Simple Language Summary
PRP VS Control			
Healing ratea	5 trials (252 participants)	OR: 3.41 (0.6, 19.52) VERY LOW (due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of PRP compared to control on healing rate.
Ulcer size (cm)c	3 trials (222 participants)	MD: -4.42 (-7.06, -1.94) LOW (due to risk of bias and inconsistency)	PRP may reduce ulcer size compared to control.
Platelet Gel VS Control			
Healing ratea	1 trials (40 participants)	OR: 0.65 (0.02, 15.64) VERY LOW (due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of Platelet gel compared to control on healing rate.
Ulcer size (cm)c	1 trials (40 participants)	MD: -3.19 (-8.03, 1.38) VERY LOW (due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of Platelet gel compared to control on ulcer size.
PRP VS Platelet Gel			
Healing rateb	1 trials (40 participants)	354 more (303 fewer to 518 more) OR: 5.35 (0.23, 148.62) (due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of PRP compared to platelet gel on healing rate.
Ulcer size (cm)c	1 trials (40 participants)	MD: -1.23 (-5.54, 3.27) (due to serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effects of PRP compared to platelet gel on ulcer size.
a. Assumed risk: 475/1000 (MD 50/1000)			
b. Assumed risk: 800/1000 (MD 50/1000)			
c. MD: 1 cm			
CI: confidence interval; OR: odds ratio; MD: mean difference			

Tab. 12B Summary of Findings: statement 12

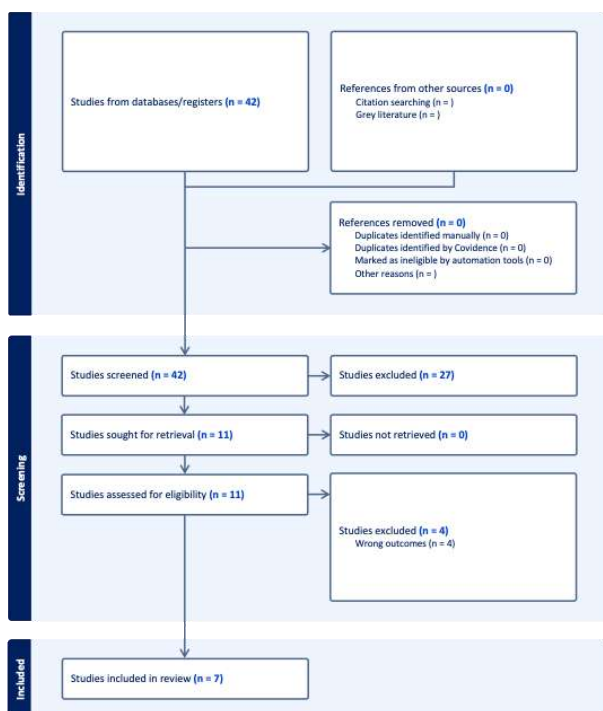


Fig. 12 Prisma Flow of Statement 12.

- **APPLICABILITÀ**

- Fattori facilitanti:** Il consolidato utilizzo di PRP in diversi settori medici su tutto il territorio nazionale facilita il suo utilizzo anche nel contesto delle ulcerazioni veno-linfatiche.
- Ostacoli:** L'utilizzo di PRP richiede una formazione del personale sanitario al fine di identificare pazienti e protocolli atti al trattamento.
- Suggerimenti e strumenti:** Collaborazione tra società scientifiche ed istituzioni per diffondere conoscenza sul corretto utilizzo del PRP nel contesto ulcerativo veno-linfatico.
- Potenziati implicazioni sulle risorse:** Possibile riduzione dell'impatto sulle risorse ora destinate al trattamento dell'ulcerazione veno-linfatica grazie al costo contenuto e alla significativa efficacia del PRP in tale contesto di cura.
- Indicatori per il monitoraggio:**
Numero di trattamenti con PRP per lesione cutanee veno-linfatiche.

Indicazione di buona pratica clinica 13:

Nutrizione flebo-linfologica

Nei pazienti affetti da disturbi veno-linfatici degli arti inferiori, è opportuno evitare l'obesità e l'eccessiva magrezza, favorendo invece l'idratazione. Non si riscontrano evidenze a supporto di specifiche diete o cibi o bevande che dimostrino un significativo impatto sul drenaggio venoso-linfatico (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

RAZIONALE

La dieta ed il controllo ponderale sono di grande importanza per la salute in genere, ma le evidenze specifiche nel contesto veno-linfatico sono carenti. L'obesità è un noto fattore di rischio per la patologia venosa degli arti inferiori.¹⁴⁵ La dieta conducente ad obesità è stata inoltre correlata con lo sviluppo di linfedema.¹⁴⁶ Allo stesso tempo, le evidenze mostrano come il reflusso venoso pelvico sia favorito dalla magrezza.¹⁴⁷ Mantenere dunque un peso nella norma è di grande importanza, non solo per i disturbi veno-linfatici, ma anche nel contesto del lipedema. Riguardo quest'ultimo, il calo ponderale ha dimostrato un impatto positivo sul miglioramento della qualità di vita, mentre regimi alimentari a basso contenuto di carboidrati hanno portato ad una riduzione del dolore.¹⁴⁸ Una meta-analisi del 2024 ha evidenziato un possibile ruolo positivo della dieta chetogenica nella gestione del lipedema.¹⁴⁹ Utilizzare poi fibre per antagonizzare la costipazione intestinale è stato associato ad una riduzione del rischio di sviluppare vene varicose in un'ampia popolazione maschile. Allo stesso tempo, tale risultato non è stato confermato nel gruppo femminile e, in generale, nella popolazione occidentale, non sono state identificate correlazioni fra l'uso di fibre, la costipazione ed il rischio venoso.¹⁵⁰ Al contrario, un recente studio taiwanese, perciò limitato alla popolazione asiatica, ha suggerito che gli uomini vegetariani, ma non le donne, sono più prone a sviluppare varicosità. Nella stessa ricerca le donne hanno mostrato un più alto rischio di sviluppare varicosità rispetto all'uomo, indipendentemente dal tipo di dieta.¹⁵¹ Una revisione sistematica ha sottolineato come l'assunzione di pesce non alteri il rischio trombo-embolico.¹⁵² Allo stesso modo, la dieta del digiuno intermittente dovrebbe esser approcciata con attenzione al fine di evitare possibili complicanze: un recente studio ha mostrato la necessità di monitorare in particolare la disidratazione associata all'alimentazione ed al conseguente rischio trombo-embolico.¹⁵³ Lo stesso focus sulla dieta ed il rischio trombo-embolico è stato mostrato durante la pandemia di COVID-19.¹⁵⁴ Una revisione sistematica ha

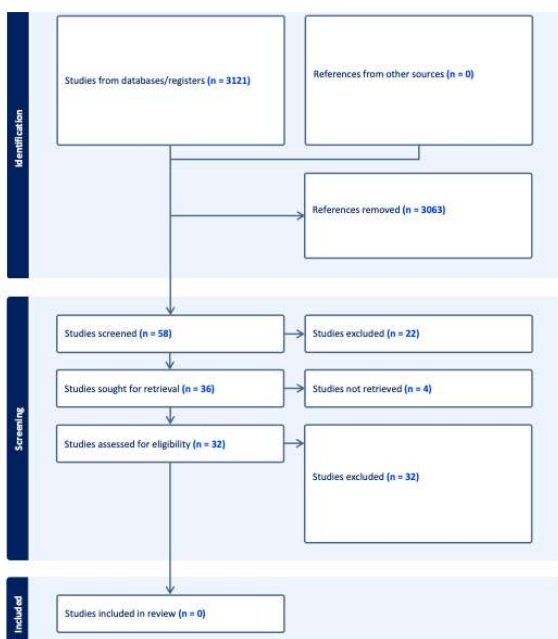
dimostrato come limitare l'assunzione di vitamina K non alteri l'effetto dell'anticoagulante antagonista della stessa vitamina.¹⁵⁵ Al contrario, in pazienti affetti da insufficienza venosa cronica non assumenti antagonisti della vitamina K, un possibile effetto sulla bilancia coagulativa è stato ipotizzato per la vitamina "E".¹⁵⁶ Evidenze preliminari suggeriscono che specifici elementi, come la vitamina D e l'acido folico possano promuovere la guarigione delle ulcere.¹⁵⁷ In conclusione, specifici regimi dietetici non possono essere raccomandati nella cura dei disordini venosi e linfatici a seguito della significativa carenza di solida letteratura scientifica. Alla luce della revisione della letteratura, in questi pazienti, il panel considera appropriato favorire l'idratazione, mantenendo un indice di massa corporea né troppo alto né troppo basso.

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Indirettamente, la costo-efficacia della dieta e dell'esercizio sull'obesità potrebbero esser presi in considerazione alla luce del fattore di rischio venoso intrinseco nell'obesità, ma dati conclusivi non sono ad oggi disponibili. Future investigazioni sull'argomento sono fortemente raccomandate.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: Nei pazienti affetti da insufficienza veno-linfatica (P), diete specifiche (I) sono appropriate per migliorare la dolenzia degli arti inferiori (O) rispetto ad un regime dietetico libero (C)?
- STRINGA DI RICERCA: (diet).ti,ab. AND ((vein\$ OR lymphatic).ti,ab.)
- PRISMA



INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

1. L'affermazione è realmente necessaria nel contesto dell'attuale pratica clinica.

L'affermazione è di assoluta necessità alla luce di un contesto clinico attuale caratterizzato da numerose affermazioni commerciali relative ad alimenti promuoventi la salute del sistema veno-linfatico, in assenza di corrispettive evidenze scientifiche.

2. L'implementazione dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica clinica, al netto, risulta in un ampio e positivo effetto, a seguito della considerazione di tutti i risultati rilevanti e delle possibili conseguenze a valle.

Il focus sul controllo ponderale e l'idratazione porta ad un significativo positivo impatto sul controllo dei fattori di rischio della patologia venosa cronica, del disturbo venoso pelvico e della trombosi venosa, allo stesso tempo contrastando la misinformazione e la malinformazione promuovente alimenti che non hanno dimostrato benefici per il sistema veno-linfatico.

3. Raccogliere e riassumere l'evidenza rappresenterebbe un misuse delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.

Partendo dal principio fisiopatologico che vede il sovrappeso come fattore di rischio per l'ipertensione venosa, analogamente all'eccessiva magrezza per il disturbo venoso pelvico, nonché alla disidratazione per la trombosi, una dettagliata ricerca e relativa sistematizzazione vengono considerate inappropriate a fronte delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.

4. L'evidenza indiretta è connessa ad un ben documentato, chiaro ed esplicito razionale.

L'evidenza del fattore di rischio ponderale e della disidratazione sullo sviluppo della patologia venosa e linfatica, rappresenta prova indiretta, chiara ed esplicita del razionale alla base dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica.

5. L'affermazione è chiara ed attuabile.

L'affermazione è chiara ed attuabile alla luce della pronta disponibilità tanto dei programmi di controllo ponderale quanto di adeguata alimentazione ed idratazione.

Process for developing good practice statement	Supporting information	Verification																				
<i>Write Good Practice Statement</i>																						
Does the statement follow a PICO prioritization process?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → 1) Explain why the PICO question was not prioritized but is being addressed → avoid developing any type of actionable statement that acts as an independent response to the PICO question.																						
Are the Population and Intervention components clear?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → Check whether you are developing an implementation consideration (refer to flow chart in Lotfi et al.(8))																						
Items to complete	Supporting information	Verification																				
All the following criteria must be fulfilled to consider the statement a GPS.																						
(1) Message is really necessary in regard to actual health care practice		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(2) Implementing the GPS results in a large net positive consequence (i.e. satisfy several evidence to decision (EtD) criteria) after consideration of all relevant outcomes and potential downstream consequences ** check the criteria considered in the development of the GPS.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evidence-to-Decision criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Importance of the problem</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty in effects</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Variability and certainty in the importance of outcomes</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Magnitude of resource requirements</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty of evidence of resource use</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Cost-effectiveness</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Equity</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Acceptability</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Feasibility</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Evidence-to-Decision criteria		Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>	Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>	Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>	Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	Equity	<input checked="" type="checkbox"/>	Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>	Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>
Evidence-to-Decision criteria																						
Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Equity	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>																					
(3) Collecting and summarizing the evidence is a poor use of a guideline panel's limited time, energy or resources. The opportunity cost of collecting and summarizing the evidence is large and can be avoided.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(4) There is a well-documented clear and explicit rationale connecting the indirect evidence		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(5) Clear and actionable (This criterion should apply to any developed statement. For example, all formal recommendations are clear and actionable)		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
<i>Final judgement</i>																						
Did you answer Yes to all of the above?	<input checked="" type="checkbox"/> Yes Development as GPS is appropriate <input type="checkbox"/> No Development as GPS is not appropriate → Revisit the PICO question and the importance of addressing it.																					

Tab. 13A: Indicazione di Buona Pratica Clinica checklist per l'affermazione 13.⁴

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/accettabilità
Nei pazienti affetti da insufficienza veno-linfatica (P), diete specifiche (I) sono appropriate per migliorare la dolenzia degli arti inferiori (O) rispetto ad un regime dietetico libero (C)?	Subanalisi in diverse etnie in omogenei stili di vita dovrebbero essere condotti per rendere l'affermazione di buona pratica globale.	Nei pazienti affetti da disturbi veno-linfatici degli arti inferiori, è opportuno evitare l'obesità e l'eccessiva magrezza, favorendo invece l'idratazione. Non si riscontrano evidenze a supporto di specifiche diete o cibi o bevande che dimostrino un significativo impatto sul drenaggio venoso-linfatico.	I benefici di un peso nella norma a livello veno-linfatico sono ben noti. Regimi dietetici specifici non dimostrano un significativo vantaggio ad oggi e potrebbero anzi condurre a scompensi nutrizionali indesiderati.	Affermazione di buona pratica	I valori focalizzanti sono quelli relativi alla patofisiologia veno-linfatica per cui eccessi ponderali in eccesso o difetto rappresentano fattori di rischio dell'ipertensione venosa e del disturbo venoso pelvico rispettivamente. Le preferenze sono incentrate sullo stato di idratazione anche alla luce della protezione dal rischio trombotico.	La valutazione di sostenibilità esula dallo scopo del presente documento. Il potenziale dietetico, anche da un punto di vista di costo-efficacia, merita certamente un'indagine scientifica ad hoc.	I numerosi programmi di controllo ponderale e la corretta idratazione sono facilmente perseguibili in tutta la nazione, rendendo l'affermazione di buona pratica fattibile ed accettabile dai pazienti.

Tab. 13B: Evidence to Decision Framework for Statement 13.

- **APPLICABILITÀ**

- Fattori facilitanti:** Gli strumenti per il controllo ponderale e la corretta alimentazione sono già presenti su tutto il territorio nazionale. Campagne di educazione dedicate al contesto veno-linfatico potrebbero certamente facilitare l'applicazione della buona pratica clinica.
- Ostacoli:** Il corrente aumento di uno stile di vita caratterizzato dalla sedentarietà può ostacolare l'applicazione della buona pratica clinica.
- Suggerimenti e strumenti:** Sviluppo di sinergie fra società scientifiche dietologiche e flebo-linfologiche per l'identificazione di piani nutrizionali dedicati al paziente veno-linfatico.
- Potenziati implicazioni sulle risorse:**
L'impatto clinico di una corretta alimentazione potrebbe portare ad un significativo miglioramento della gestione della patologia veno-linfatica, anche da un punto di vista di costo-efficacia.
- Indicatori per il monitoraggio:**
Sviluppo di piani nutrizionali dedicati al paziente veno-linfatico.

Indicazione di buona pratica clinica 14:

Impatto posturale sul drenaggio veno-linfatico

Nei pazienti affetti da disturbi veno-linfatici degli arti inferiori è opportuno valutare clinicamente eventuali disturbi posturali, eventualmente aggiungendo un'analisi del cammino in caso di dubbio e/o necessità di approfondimento diagnostico (indicazione di buona pratica clinica basata su una qualità non valutata delle prove).

RAZIONALE

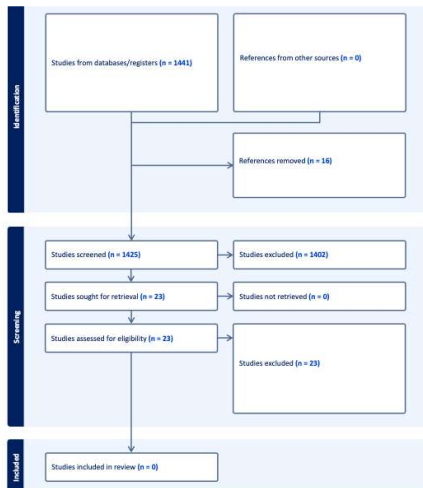
Il Sistema muscolo-scheletrico, insieme alla pompa toracica, rappresenta il propulsore principale del ritorno venoso, al punto da essere considerato il “cuore periferico”.¹⁶⁰ Allo stesso modo l'arco plantare funziona come una pompa venosa, posizionata in serie con lo stesso polpaccio, contribuendo così significativamente al drenaggio dell'arto.¹⁶¹ Il modo in cui tale pompa plantare viene sollecitata durante l'ortostatismo e la marcia può influenzare significativamente il ritorno venoso, rappresentando così un noto fattore di rischio per lo sviluppo della patologia venosa cronica.¹⁶² Dati scientifici mostrano come il tipo di arco plantare possa rappresentare non solo un fattore di rischio per lo sviluppo, bensì anche per la progressione della patologia venosa. In particolare, ciò è stato rilevato in caso di aumentata dorsiflessione del piede, conducendo all'ipotesi di una base eziologica sia meccanica che istologica correlata all'alterata emodinamica e lassità tissutale rispettivamente.¹⁶³ Questi dati portano alla necessità di ulteriori ricerche dedicate, considerando che, al contrario, in altri studi, l'aumentato range articolare è stato correlato direttamente alla funzionalità di drenaggio venoso.¹⁶⁴ L'importanza di un'appropriata postura per il drenaggio venoso è stata mostrata anche in specifici contesti, quali la prevenzione del trombo-embolismo post-partum.¹⁶⁵ Mentre l'importanza di una corretta attivazione della “pompa veno-muscolare” è riconosciuta da decenni, studi specifici dedicati all'identificare il miglior protocollo di screening posturale sono ancora carenti.¹⁶⁶ Alla luce delle sopra citate considerazioni, nei pazienti veno-linfatici, è appropriato valutare clinicamente la postura, aggiungendo un esame podobarostatico ed un'analisi del passo in caso di dubbio e/o di necessità di approfondimento diagnostico.

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Nessun dato è stato rilevato circa questo argomento. Uno studio dedicato al calcolo della costo efficacia dell'esame posturale nel contesto flebo-linfologico è auspicabile.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: Nei pazienti affetti da disordini veno-linfatici (P), è appropriato trattare il disturbo posturale (I) rispetto a lasciarlo (C) per migliorare il rischio di sviluppo e/o progressione della patologia veno-linfatica (O)?
- STRINGA DI RICERCA: (postur\$).ti,ab. AND ((venous OR lymph\$).ti,ab.)
- PRISMA



INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

1. L'affermazione è realmente necessaria nel contesto dell'attuale pratica clinica.

L'affermazione è di assoluta necessità alla luce di un contesto clinico attuale caratterizzato da una generica mancanza di attenzione verso la componente posturale durante la visita vascolare, nonostante questa possa portare ad un impatto significativo sulla clinica flebo-linfologica stessa.

2. L'implementazione dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica clinica, al netto, risulta in un ampio e positivo effetto, a seguito della considerazione di tutti i risultati rilevanti e delle possibili conseguenze a valle.

Una corretta valutazione della postura porta al significativo effetto di migliorare la cura della patologia veno-linfatica, potenzialmente prevenendone anche la recidiva.

3. Raccogliere e riassumere l'evidenza rappresenterebbe un misuse delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.

Partendo dal principio fisiopatologico che vede l'attivazione dell'arco plantare e della muscolatura del polpaccio quale momento cardine per la propulsione del drenaggio veno-linfatico, il relativo corretto

funzionamento risulta elemento assodato nella corretta gestione della patologia. Per tale motivo una dettagliata ricerca e relativa sistematizzazione vengono considerate inappropriate a fronte delle limitate tempistiche, energie e risorse del panel.

4. L'evidenza indiretta è connessa ad un ben documentato, chiaro ed esplicito razionale.

L'evidenza dell'aumentato rischio di ipertensione venosa associato all'inadeguata postura rappresenta prova indiretta, chiara ed esplicita del razionale alla base dell'Indicazione di Buona Pratica Clinica.

5. L'affermazione è chiara ed attuabile.

L'affermazione è chiara e attuabile alla luce della pronta disponibilità e del basso costo dell'indagine posturale, già presente su tutto il territorio nazionale.

Process for developing good practice statement	Supporting information	Verification																				
<i>Write Good Practice Statement</i>																						
Does the statement follow a PICO prioritization process?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → 1) Explain why the PICO question was not prioritized but is being addressed → avoid developing any type of actionable statement that acts as an independent response to the PICO question.																						
Are the Population and Intervention components clear?		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
If you answered No → Check whether you are developing an implementation consideration (refer to flow chart in Lotfi et al.(8))																						
Items to complete	Supporting information	Verification																				
All the following criteria must be fulfilled to consider the statement a GPS.																						
(1) Message is really necessary in regard to actual health care practice		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(2) Implementing the GPS results in a large net positive consequence (i.e. satisfy several evidence to decision (EtD) criteria) after consideration of all relevant outcomes and potential downstream consequences ** check the criteria considered in the development of the GPS.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evidence-to-Decision criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Importance of the problem</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty in effects</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Variability and certainty in the importance of outcomes</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Magnitude of resource requirements</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Certainty of evidence of resource use</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Cost-effectiveness</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Equity</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Acceptability</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Feasibility</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Evidence-to-Decision criteria		Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>	Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>	Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>	Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>	Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	Equity	<input checked="" type="checkbox"/>	Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>	Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>
Evidence-to-Decision criteria																						
Importance of the problem	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty in effects	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Variability and certainty in the importance of outcomes	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Magnitude of resource requirements	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Certainty of evidence of resource use	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Cost-effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Equity	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Acceptability	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Feasibility	<input checked="" type="checkbox"/>																					
(3) Collecting and summarizing the evidence is a poor use of a guideline panel's limited time, energy or resources. The opportunity cost of collecting and summarizing the evidence is large and can be avoided.		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(4) There is a well-documented clear and explicit rationale connecting the indirect evidence		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
(5) Clear and actionable (This criterion should apply to any developed statement. For example, all formal recommendations are clear and actionable)		This criterion has been addressed: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No																				
<i>Final judgement</i>																						
Did you answer Yes to all of the above?	<input checked="" type="checkbox"/> Yes Development as GPS is appropriate <input type="checkbox"/> No Development as GPS is not appropriate → Revisit the PICO question and the importance of addressing it.																					

Tab. 14A: Indicazione di Buona Pratica Clinica checklist per l'affermazione 14.⁴

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/accettabilità
Nei pazienti affetti da disordini veno-linfatici (P), è appropriato trattare il disturbo posturale (I) rispetto a trascurarlo (C) per migliorare il rischio di sviluppo e/o progressione della patologia veno-linfatica (O)?	Studi di subanalisi dell'impatto dei diversi tipi di disturbo posturale sul drenaggio veno-linfatico sono necessari.	Nei pazienti affetti da disturbi veno-linfatici degli arti inferiori è opportuno valutare clinicamente eventuali disturbi posturali, eventualmente aggiungendo un'analisi del cammino in caso di dubbio e/o necessità di approfondimento diagnostico.	La correzione dei disturbi posturali si associa ad un miglioramento del drenaggio veno-linfatico in assenza di aggiunta di rischi associati.	Affermazione di buona pratica	Il valore si riscontra nel miglioramento del drenaggio veno-linfatico conseguente alla correzione del disturbo posturale. La preferenza è per l'approccio olistico alla cura veno-linfatica.	Lo studio di sostenibilità esula dallo scopo del presente documento. È ipotizzabile però che il costo della valutazione e correzione posturale venga facilmente giustificato dal risparmio sul costo della patologia veno-linfatica stessa.	L'affermazione di buona pratica è estremamente fattibile essendo la valutazione e correzione posturale facilmente reperibile su tutto il territorio nazionale. Trattandosi di esame ed intervento non invasivo, l'accettabilità è alta.

Tab. 14B: Evidence to Decision Framework for Statement 14.

• APPLICABILITÀ

A. Fattori facilitanti:

L'indagine e correzione posturale sono già facilmente reperibili su tutto il territorio nazionale e di rapida esecuzione a costi limitati.

B. Ostacoli:

Non sono stati identificati chiari parametri di severità del disturbo posturale in correlazione con l'associato impatto sul sistema veno-linfatico.

C. Suggerimenti e strumenti:

1. Promozione di studi scientifici finalizzati all'argomento specifico.
2. Dotazione di bilance podobarostatiche negli ambulatori flebo-linfologici.

D. Potenziali implicazioni sulle risorse:

La spesa di personale e strumentazione associata alla valutazione e trattamento del disturbo posturale può facilmente venire compensata dalla riduzione dei costi associati alla patologia veno-linfatica.

E. Indicatori per il monitoraggio:

Numero di indagini posturali eseguite su pazienti veno-linfatici.

Raccomandazione 15:

Idroterapia veno-linfatica

Nei pazienti affetti da disturbi veno-linfatici degli arti inferiori, si suggerisce uno specifico protocollo di esercizio idrochinesiterapico rispetto all'esercizio a secco (DEBOLE raccomandazione, a FAVORE dell'intervento, con BASSA certezza di evidenza).

RAZIONALE

L'ambiente acquatico offre benefici fisici, biochimici e termali che, empiricamente, sono stati usati per secoli in diversi settori della medicina, includendo la flebologia e linfologia.¹⁶⁷ Ciononostante, la letteratura dedicata ai benefici dell'attività acquatica standardizzata per i pazienti veno-linfatici è estremamente limitata. Una meta-analisi del 2019 dedicata alla balneoterapia è stata revisionata dal nostro gruppo per la valutazione della certezza di evidenza, riportando un possibile miglioramento della qualità di vita specifica di malattia (CIVIQ) e sulla pigmentazione cutanea (bassa certezza di evidenza).¹⁶⁸ Altri effetti quali l'impatto sul venous clinical severity score, sul rischio di erisipela e sull'edema hanno mostrato una certezza di evidenza molto bassa (Tab 15A). In particolare per l'edema, l'effetto benefico di uno specifico protocollo di esercizio acquatico è stato documentato mediante l'unico studio randomizzato disponibile sull'argomento.¹⁶⁹ Per quanto di nostra conoscenza, solo questo studio ha comparato la medesima attività fisica dentro e fuori dall'ambiente acquatico, dimostrando il beneficio specifico per il paziente veno-linfatico in termini di edema, motilità articolare, spessore sottocutaneo e qualità di vita. Lo studio è stato condotto in acqua termale a 32° Celsius.¹⁷⁰ In letteratura non è stato possibile trovare studi che documentino i benefici di diverse temperature e composizioni chimiche dell'ambiente acquatico, evidenziando così la necessità dei relativi approfondimenti scientifici. Ogni centimetro d'acqua è equivalente a 0.7 mmHg, perciò, secondo la Legge di Stevino, questo determina una pressione graduata di circa 70 mmHg su un corpo immerso a 100 cm di profondità. Questa osservazione, insieme al molto basso valore di certezza di evidenza correlato all'effetto dell'ambiente acquatico sull'edema, dimostra la necessità di procedere con opportune ricerche scientifiche sull'argomento in modo da non ridurre la forza della raccomandazione per bias, imprecisione ed inconsistenza. Seguendo le considerazioni sopra riportate, si raccomanda l'uso di uno specifico protocollo di esercizio standardizzato per il paziente veno-linfatico, possibilmente in acqua termale.

CONSIDERAZIONI DI SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Non è stato possibile reperire dati sull'argomento. Studi futuri dovrebbero essere dedicati alla costo-efficacia di questa pratica che potrebbe impattare positivamente tanto la salute del paziente veno-linfatico quanto ridurre il costo associato alla patologia stessa.

NOTE TECNICHE DI RICERCA

- PICO: Nei pazienti affetti da insufficienza veno-linfatica (P), un protocollo di esercizi acquatici validati (I) migliora il controllo dell'edema e della qualità di vita (O) rispetto all'attività fisica a secco (C)?

- STRINGA DI RICERCA

Epistemonikos: (title:(aquatic OR hydro*) OR abstract:(aquatic OR hydro*)) AND (title:(vein OR lymphatic) OR abstract:(vein OR lymphatic))

Medline: (aquatic or hydro\$.ti,ab.and(vein\$ or lymphatic).ti,ab.

- CRITERI DI INCLUSIONE:

DISEGNO DELLO STUDIO	PARTECIPANTI	INTERVENTO	RISULTATI	TIPO DI PUBBLICAZIONE	LINGUA
metanalisi, revisioni sistematiche, studi randomizzati	età: 18-65 anni	protocollo di esercizio standardizzato acquatico	edema	manoscritto originale su rivista indexata	inglese
	pazienti affetti da insufficienza veno-linfatica		qualità di vita		

- CRITERI DI ESCLUSIONE: tutti gli studi riportanti
 - a) popolazioni, interventi e comparatori irrilevanti
 - b) informazioni non rientranti nell'arco temporale fra il settembre 2014 ed il settembre 2024
 - c) lingua non inglese.
- RISULTATI: una meta-analisi del 2019¹⁶⁸ ed un randomizzato del 2021.¹⁶⁹ A seguito della revisione della letteratura e della discussione fra esperti, il Gruppo di Sviluppo, insieme al Gruppo di Sorveglianza, ha raggiunto l'approvazione unanime della raccomandazione.

PICO	Note	Evidence-to-Decision Framework					
		Raccomandazione	Benefici e rischi	Certezza di Evidenza	Valori e Preferenze	Sostenibilità	Fattibilità/ accettabilità
<p>Nei pazienti affetti da insufficienza veno-linfatica (P), un protocollo di esercizi validati (I) migliora il controllo dell'edema e della qualità di vita (O) rispetto all'attività fisica a secco (C)?</p>	<p>La raccomandazione è basata sui dati ottenuti dall'utilizzo di uno specifico protocollo idrochinesiterapico standardizzato e non da un'attività casuale. La standardizzazione e riproducibilità dell'attività in acqua è di primaria importanza per una valutazione oggettiva dei possibili benefici.</p>	<p>Nei pazienti veno-linfatici, uno specifico protocollo di esercizio idrochinesiterapico è suggerito (DEBOLE raccomandazione con BASSA certezza di evidenza).</p>	<p>Considerando la natura priva di particolari complicanze dell'ambiente acquatico, i possibili benefici superano i rischi.</p>	<p>Bassa</p>	<p>Il valore dell'attività di pompa del polpaccio in ambiente acquatico a ridotta gravità ed alta compressione graduata porta a raccomandare l'utilizzo di un protocollo mirato di esercizio idrochinesiterapico per il paziente veno-linfatico.</p>	<p>Il presente studio non tratta tematiche di costo-efficacia. Studi in tal senso sono fortemente suggeriti, anche alla luce del possibile abbattimento dei costi della patologia grazie ad un'opportuna idrochinesiterapia flebo-linfologica.</p>	<p>L'attività in ambiente acquatico è facilmente eseguibile, anche da pazienti di età avanzata ed in sovrappeso o ipomobili. Un gruppo limitato di pazienti può venire spaventato dall'ambiente acquatico stesso. Va precisato però che il protocollo non prevede né immersione del capo né nuoto.</p>

Tab 15A Evidence to Decision Framework per la raccomandazione 15.

Population: Patients with chronic venous insufficiency			
de Moraes Silva 2019 (studies from inception up to August 7th, 2018). 7 trials with 891 participants			
Frequentist random-effects pairwise meta-analysis			
Balneotherapy vs No balneotherapy			
Outcome	Number of trials (participants)	Absolute risk difference per 1000 patients (95% CI) OR/MD (95% CI)	GRADE Simple Language Summary
VCSS (0-27) ^f	2 trials (484 participants)	MD: -1.66 (-4.14 to 0.83) VERY LOW (due to serious risk of bias, inconsistency and imprecision)	We are very uncertain about the effect of balneotherapy compared to no balneotherapy on VCSS.
CVIQ (20-100)	2 trials (149 participants)	MD: -9.38 (-18.1 to -0.57) LOW (due to serious risk of bias and inconsistency)	Balneotherapy may reduce CVIQ compared to no balneotherapy.
Erysipela ^b	2 trials (519 participants)	24 (-5 to 124) OR: 2.58 (0.65 to 10.22) VERY LOW (Due to serious serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effect of balneotherapy compared to no balneotherapy on the risk of erysipela.
Thromboembolic event ^e	3 trials (584 participants)	-26 (-36 to 16) OR: 0.35 (0.09 to 1.42) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	Balneotherapy may have little to no effect on the risk of thromboembolic event compared to no balneotherapy.
Palpitations ^d	3 trials (59 participants)	-22 (-33 to 192) OR: 0.33 (0.01 to 8.52) VERY LOW (Due to serious serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain about the effect of balneotherapy compared to no balneotherapy on the risk of palpitations.
Pain VAS (0-10) ^a	1 trial (390 participants)	MD: -1.23 (-1.33 to -1.13) MODERATE (due to serious risk of bias)	Balneotherapy likely have little to no effect on pain compared to no balneotherapy.
Edema (in mL)	2 trials (153 participants)	MD: 91.46 (-0.65 to 183.58) VERY LOW (due to serious risk of bias, inconsistency and imprecision)	We are very uncertain about the effect of balneotherapy compared to no balneotherapy on the edema.
Incidence of leg ulcer ^f	2 trials (449 participants)	36 (-10 to 118) OR: 1.69 (0.82 to 3.48) LOW (Due to serious risk of bias and imprecision)	Balneotherapy may have little to no effect on the incidence of leg ulcer compared to no balneotherapy.
Skin pigmentation (colour index)	1 trial (59 participants)	MD: -3.59 (-4.02 to -3.16) LOW (due to serious risk of bias and imprecision)	Balneotherapy may reduce skin pigmentation compared to no balneotherapy.
a. MID: 1.0			
b. 16/1000 (MID:100/1000)			
c. 40/1000 (MID:100/1000)			
d. 33/1000 (MID:100/1000)			
e. MID: 1.5			
f. 58/1000 (MID: 100/1000)			

Fig. 15A Summary of Findings per la raccomandazione 15.

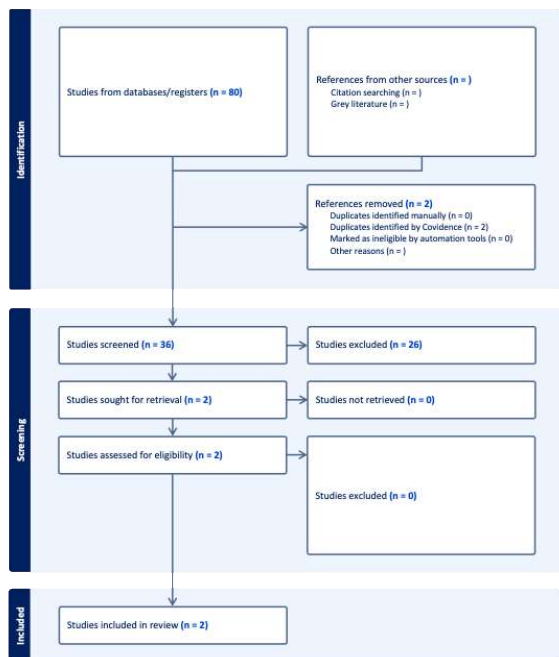


Fig. 15B Prisma Flow della raccomandazione 15.

- **APPLICABILITÀ**

A. **Fattori facilitanti:**

Centri acquatici sono facilmente reperibili in tutta la nazione.

B. **Ostacoli:**

Un'adeguata campagna di educazione del personale sanitario deve essere eseguita per tramettere il protocollo idrochinesiterapico dedicato al paziente veno-linfatico

C. **Suggerimenti e strumenti:**

Creazione di materiale educativo per il personale sanitario e la popolazione finalizzato ad ottimizzare i benefici dell'ambiente acquatico per il paziente veno-linfatico.

D. **Potenziati implicazioni sulle risorse:**

Potenziata forte riduzione dei costi veno-linfatici alla luce del significativo impatto del protocollo idrochinesiterapico sul paziente flebo-linfologico.

E. **Indicatori per il monitoraggio:**

Numero di accessi idrochinesiterapici veno-linfatici.

CONCLUSIONI

La revisione della letteratura disponibile sugli argomenti di principale importanza nella pratica flebo-linfologica quotidiana ha dimostrato una paucità di solide evidenze ed un basso, se non molto basso, grado di certezza degli stessi dati. Di 15 PICO di primaria rilevanza, 8 hanno esitato in affermazioni di buona pratica clinica. Altre 6 hanno mostrato un livello di certezza dell'evidenza tra il molto basso ed il basso. Una singola PICO ha mostrato sufficienti dati da permettere l'esecuzione di una nuova meta-analisi, seppur conducendo ancora ad una certezza di evidenza bassa. La patologia venosa e linfatica, includendo anche il lipedema e i disordini venosi pelvici, rappresenta una vera emergenza in termini di clinical governance: tutti questi disordini di drenaggio portano ad un significativo impatto tanto sulla popolazione quanto sull'economia sanitaria nazionale. Il presente lavoro non include analisi di costo-efficacia, focalizzandosi piuttosto sull'appropriatezza clinica e lasciando la sostenibilità ad una seconda fase progettuale. In questa prima parte del progetto V.A.L.I.D. un allineamento tra massimi esperti nazionali ed internazionali è stato eseguito, con il fine di determinare la gestione più appropriata dei principali aspetti dei disordini venosi e linfatici. Il risultato ha dimostrato la necessità di ulteriori sforzi nel campo medico scientifico, coinvolgendo massimi esperti delle varie specialità, metodologi, statistici, esperti di economia sanitaria e rappresentanze dei pazienti. Le società scientifiche internazionali dovrebbero servire come hub per globalizzare l'evidenza, nazionalizzando allo stesso tempo le raccomandazioni, al fine di evitare discrepanze nelle linee guida che attualmente non provengono da corrette analisi di sostenibilità, quanto da incorrette applicazioni metodologiche. Considerando poi la natura sub-specialistica della flebologia e linfologia, le future linee guida dovrebbero includere autori di oggettiva esperienza nei diversi settori, al fine di garantire la più validata, appropriata ed olistica cura. Inoltre, considerando la mancanza di una specialità dedicata alla patologia venosa e linfatica, sforzi dovrebbero essere compiuti per realizzare una certificazione accademica del percorso formativo che possa opportunamente identificare i veri esperti in flebologia e linfologia. Solo in questo modo sarà possibile garantire il diritto alle corrette cure della patologia del sistema venoso e linfatico dell'arto inferiore e della pelvi, attualmente affliggente un numero così ampio di pazienti.¹

CONSIDERAZIONI FINALI DEI REVIEWER INDIPENDENTI

- **Prof. Julianne Stoughton**

Harvard University, USA.

La patologia venosa è altamente prevalente, ma le sue cause ed il suo management ottimale sono rimasti elusivi per anni. La condizione include uno spettro ampio, dalla pelvi ai disordini pelvici venosi, portando a dolore cronico o trombosi o ulcerazioni cutanee causate dalla stessa insufficienza venosa. Inoltre, molti individui sperimentano frequenti e possibilmente anche debilitanti sintomi quali fatica, pesantezza, gonfiore e dolore. Gli approcci terapeutici non sono sempre ben definiti o standardizzati e le misure preventive sono spesso inconsistentemente applicate e supportate da evidenze limitate. Sono entusiasta nel testimoniare come questo lavoro contribuirà a standardizzare le linee guida basate sulla migliore evidenza globale. Questo aiuterà anche le future ricerche ove vengano a mancare solide evidenze.

- **Prof. Stanley Rockson**

Stanford University, USA.

L'edema cronico è insidioso, frequente e impattante tramite la generazione di dolore, perdita di mobilità, coinvolgimento psico-sociale, con conseguenze finanche drammatiche. Nella salute, il sistema venoso e linfatico sono componenti della circolazione che collaborano nel minimizzare o eliminare le potenziali cause di insorgenza e mantenimento di edema. È per me un onore partecipare in questo avvincente lavoro di clinical governance, con il fine di stabilire degli standard per le buone pratiche cliniche destinate anche ad indirizzare e migliorare la gestione dell'edema cronico nel contesto della salute e della malattia dell'uomo.

CONSIDERAZIONI DELLA RAPPRESENTANZA DEI PAZIENTI

- **Anna Maisetti***

**Anna Maisetti gestisce una community di 27.000 individui dedicata alla consapevolezza dei disturbi del drenaggio veno-linfatico. La visione è quella di portare nozioni di salute dell'arto inferiore, in modo affidabile e accessibile nonché accettabile, per tutte le tipologie della popolazione. Dopo aver essa stessa fronteggiato un linfedema secondario oncologico, combinando la sua esperienza nel settore della moda con la sua testimonianza sul campo, attualmente funge da hub per una media di due pazienti al giorno, 365 giorni all'anno. La sua attività le permette di avere una visione globale della prospettiva del paziente, includendo anche l'accettabilità della popolazione verso le qui presentate raccomandazioni. Il documento è stato condiviso e discusso con lei, in modo che essa stessa potesse fornire il feedback della popolazione per ciascuna raccomandazione e indicazione di buona pratica clinica.*

Indicazione di buona pratica clinica 1: **Valutazione dell'arto inferiore edematoso**

“Questo è un argomento fondamentale in quanto abbiamo incontrato un numero incalcolabile di pazienti affetti da edema, sottoposti ad ecografia risultata negativa, in cui una successiva valutazione dell'esperto ha identificato un disturbo veno-linfatico. L'eco-color-Doppler è di fondamentale importanza, ma deve essere associato alla visita con un medico esperto.”.

Raccomandazione 2: **Procedure endovenose termiche tumescenti/non-termiche non-tumescenti**

“Una significativa parte dei pazienti affetti da disturbi venosi e linfatici non è consapevole della connessione tra sistema venoso e linfatico. Promuovere questa conoscenza è fondamentale, anche relativamente alle diverse tecnologie per i trattamenti venosi oggi disponibili, in modo da assicurarsi che i linfatici non vengano danneggiati dalla stessa procedura venosa. Non ci è chiaro se una tecnica flebologica può essere più o meno impattante di un'altra sui linfatici.”

Raccomandazione 3: **Stenting venoso ilio-femorale +**

Indicazione di buona pratica clinica 4: **Gestione multi-specialistica del reflusso venoso pelvico**

“C’è una quasi totale mancanza di consapevolezza fra i pazienti circa il sistema venoso profondo e pelvico e le correlate buone pratiche cliniche, per cui è molto facile imbrogliare un paziente con false promesse di un immediato risultato. Mentre i pazienti non devono essere sotto-diagnosticati, allo stesso tempo non devono venire over-trattati. Comprendere come identificare un centro ed un professionista opportunamente preparato è molto difficile. Di più ancora, i sintomi pelvici possono generare imbarazzo durante la raccolta anamnestica, per cui campagne educazionali dedicate dovrebbero venire promosse, al fine di evitare anche i casi di omertà.”

Indicazione di buona pratica clinica 5: **Trombo-profilassi post-procedurale venosa superficiale**

“Il concetto della trombosi è parzialmente noto ai pazienti, ma non vi è quasi alcuna conoscenza del rischio trombotico associato alla procedura venosa e delle eventuali differenze fra tecnica e tecnica. Di più ancora, non vi è nozione fra i pazienti di dell’eventuale rischio trombotico associato all’eventuale linfedema. Il paziente può solo fidarsi ciecamente del medico allo stato attuale.”

Raccomandazione 6: **Medicazioni avanzate per ulcere venose**

“L’ulcerazione veno-linfatiche è tra le preoccupazioni più grandi del paziente. Ciononostante, una significativa confusione viene generata dalle talvolta troppo altisonanti pretese azioni di prodotti dedicati, talvolta rientranti in vere e proprie fake news. L’accesso ai centri dedicati non è facile sia per mancanza di servizi dedicati che di certificazioni oggettive di qualità degli stessi. Ciò porta facilmente ad una significativa perdita di tempo e di risorse economiche”.

Raccomandazione 7: **Farmaci veno-attivi**

“Una grande mancanza di fiducia è presente fra i pazienti relativamente ai farmaci veno-linfatici attivi, in particolare verso quelli che vantano benefici per il drenaggio della gamba. L’offerta è ampia e purtroppo sia i professionisti sanitari che i farmacisti sembrano basarsi più su preferenze personali che su solide evidenze scientifiche. Pubblicità, in particolare alla televisione, aumentano questo fenomeno, lasciando il paziente nella seria necessità di ricevere prove scientifiche a riguardo”.

Indicazione di buona pratica clinica 8: **Prescrizione elastocompressiva**

“Le domande sulla prescrizione delle calze e i relativi chiarimenti sono le più frequenti. Almeno due pazienti al giorno tutti i giorni dell’anno ci chiedono questo. Questa è la conseguenza di una prescrizione medica troppo spesso aspecifica nonché dell’utilizzo dei “denari” (unità di peso del filato) piuttosto che dei millimetri di mercurio (la pressione esercitata). La tollerabilità alla compressione da parte del paziente comincia con l’educazione del medico e del paziente stesso. Più attenzione dovrebbe essere posta su questo argomento, coinvolgendo anche le istituzioni”.

Indicazione di buona pratica clinica 9: **Trattamento del linfedema**+

Raccomandazione 10: **Trattamento del lipedema**

“La chirurgia dei linfatici e del linfedema può rappresentare un’opzione per migliorare il trattamento conservativo, ma il sensazionalismo deve essere evitato dal momento che molti pazienti continuano a ricevere false promesse di risultati miracolosi, troppo spesso senza neppure aspettare alcuni mesi di opportunamente eseguito approccio conservativo. L’appropriata informazione del paziente è necessaria per chiarire come la chirurgia non sia la soluzione definitiva e che il trattamento conservativo deve comunque essere mantenuto. Inoltre il fatto che l’intervento sia solo raramente eseguibile nel sistema sanitario nazionale conduce al rischio di esporre il paziente ad un impegno economico importante e ad un risultato incerto. È la nostra speranza che la comunità scientifica e le istituzioni si allineino con le rappresentanze dei pazienti per ottimizzare l’offerta terapeutica di condizioni tanto debilitanti quanto comuni”.

Indicazione di buona pratica clinica 11: **Screening Doppler nel trattamento degli inestetismi venosi**

“Le telangectasie sono considerate solo un disturbo estetico, facile da trattare ma anche da recidivare, non richiedente speciali esperienze per venire gestito. Aumentare la consapevolezza sulle possibili sottostanti patologie è importante, includendo anche un’attenta analisi dei benefici o rischi che tale trattamento può avere sui linfatici”.

Raccomandazione 12: **Plasma Ricco di Proteine nel trattamento delle ulcere venose** “Il Plasma Ricco di Proteine è argomento troppo specifico per il paziente. Allo stesso tempo, la Medicina Rigenerativa è stata

sentita nominare spesso dalla popolazione, ma riunente varie attività mediche, diventando ora di moda anche se non ben compresa o supportata da evidenze approcciabili dal paziente. Ci sembra che più solidità scientifica sia necessaria su questo argomento o, quantomeno, più educazione della popolazione a riguardo”.

Indicazione di buona pratica clinica 13: **Nutrizione flebo-linfologica**

“Mentre i pazienti sottostimano l’importanza di un’appropriata dieta, vengono esposti ad un mercato più che ampio di prodotti con benefici dichiarati ma potenzialmente non affidabili. D’altro lato, troppo spesso i professionisti sanitari consigliano di perdere peso senza specificare alimetni utili piuttosto che dannosi per la specifica condizione venosa/linfatica/lipedematoso. E’ nostra speranza che istituzioni dedicate all’argomento possano portare chiarezza a riguardo”.

Indicazione di buona pratica clinica 14: **Impatto posturale sul drenaggio veno-linfatico**

“Mentre l’impatto della postura sul sistema venoso e linfatico sta cominciando a diventare noto nel contesto degli eventi medici che noi attendiamo come rappresentanza dei pazienti, lo stesso non avviene fra la popolazione ed anche fra la maggior parte dei professionisti sanitari, solitamente focalizzati sul settore vascolare, tralasciando gli aspetti muscolo-scheletrici. Ottenere un esame posturale non presenta particolari difficoltà, ottenere un’opinione esperta circa la reale necessità di correggere la postura nello specifico caso del paziente venoso-linfatico rimane più difficile. E’ nostra speranza che si sviluppi sinergia fra il mondo vascolare e posturale nell’immediato futuro”.

Raccomandazione 15: **Idroterapia veno-linfatica**

“Attività acquatiche e SPA sono fortemente promosse commercialmente, facilmente così catturando l’attenzione e la volontà di spendere tempo e risorse economiche. Allo stesso tempo, si percepisce una base empirica piuttosto che scientifica, con mancanza di protocolli specifici validati per il paziente veno-linfatico. C’è la necessità di migliorare, muovendosi dalla tradizionale “acquagym” ad un attività basata su evidenza. Vi è poi una confusione significativa tra i tipi di acqua e la relativa temperatura da utilizzare. E’ nostra speranza che le istituzioni e le rappresentanze scientifiche possano lavorare insieme per proporre protocolli validati e specificatamente disegnati per il paziente flebo-linfologico, dimostrando il vero beneficio di eseguire attività in acqua piuttosto che a secco”.

APPENDICE 1:

META-ANALISI prodotta dagli autori relativamente alla raccomandazione.

- Bayesian Network Meta-Analysis -

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata compiuta usando un approccio Baesiano per determinare l'efficacia di diversi trattamenti sulla percentuale di guarigione e la riduzione delle dimensioni dell'ulcerazione veno-linfatica. L'utilizzo di un network meta-analysis (NMA) framework ha permesso la valutazione di interventi multipli, considerando sia l'evidenza diretta che indiretta degli studi inclusi. L'analisi ha impiegato modelli ad effetti casuali e modelli gerarchici bayesiani, tenendo conto dei priors dei modelli, delle diagnosi di convergenza e degli aggiustamenti per covariate specifiche degli studi, come il tempo di follow-up. Per l'analisi degli esiti dicotomici, gli effetti del trattamento sono stati stimati utilizzando un modello ad effetti casuali. Sono stati calcolati gli odds ratio (OR) insieme ai relativi intervalli di confidenza al 95%, per catturare la variabilità tra gli studi. Per migliorare l'interpretabilità dei risultati e fornire una valutazione probabilistica della superiorità del trattamento, è stato anche utilizzato un modello gerarchico Bayesiano. In questo contesto Bayesiano, l'effetto del trattamento è stato modellato utilizzando verosimiglianze beta-binomiale. In particolare, per le probabilità di evento in ciascun braccio di trattamento, sono stati utilizzati priors non informativi. Le probabilità posteriori di superiorità del trattamento sono state stimate tramite simulazioni Monte Carlo, con 1.000 campioni posteriori estratti per ciascun confronto tra trattamenti. Se la probabilità che un trattamento fosse superiore a un altro superava 0,95, ciò veniva interpretato come una forte evidenza di superiorità. È stata creata la rete che collegava tutti gli interventi ed è stata condotta l'inferenza bayesiana. Una struttura ad effetti casuali è stata incorporata nel modello bayesiano tramite l'uso di priors gerarchici sugli effetti dei trattamenti. Per la varianza tra studi (parametro di eterogeneità), è stato specificato un prior uniforme, $U(0,2)$, riflettente un intervallo ragionevole di valori plausibili senza vincolare eccessivamente il modello. Le simulazioni Markov Chain Monte Carlo (MCMC) sono state utilizzate per stimare le distribuzioni posteriori degli effetti del trattamento. Le simulazioni sono state eseguite su quattro catene indipendenti, ciascuna con 100.000 iterazioni. Per garantire una stima stabile dei parametri, è stata inclusa una fase di adattamento di 5.000 iterazioni come "burn-in", ed è stato applicato un intervallo di thinning di 10 per ridurre l'autocorrelazione nelle catene. La convergenza è stata valutata mediante tracciati delle catene (trace plot) e grafici di autocorrelazione. Per gli

esiti continui, come la riduzione della dimensione dell'ulcera, le differenze medie (MD) sono state stimate utilizzando un modello di verosimiglianza normale ad effetti casuali. Anche in questo caso, i priors sono stati scelti per riflettere le caratteristiche dei dati. Le deviazioni standard degli effetti del trattamento sono state assegnate un prior uniforme, $U(0,2)$, coerente con l'approccio bayesiano all'eterogeneità adottato per gli esiti dicotomici. Le medie dei trattamenti sono state modellate con priors non informativi, assumendo l'assenza di forti convinzioni a priori sui loro valori relativi. Le distribuzioni posteriori delle medie dei trattamenti sono state campionate utilizzando lo stesso framework MCMC degli esiti dicotomici, con impostazioni delle catene e diagnosi di convergenza simili. È stata condotta un'analisi di meta-regressione per esplorare l'influenza del tempo di follow-up sugli effetti del trattamento. In questa analisi, il tempo di follow-up è stato incluso come covariata nel modello di network meta-analisi. Al coefficiente di regressione associato al follow-up è stato assegnato un prior normale debolmente informativo, $N(0,10)$, riflettente la convinzione che il tempo di follow-up potesse avere un effetto modesto sugli esiti del trattamento, lasciando tuttavia ai dati il compito di determinare direzione e ampiezza dell'effetto. Le simulazioni MCMC sono state eseguite per stimare la distribuzione posteriore del coefficiente di regressione, e la probabilità che il follow-up avesse un effetto sugli esiti del trattamento è stata valutata utilizzando la probabilità posteriore di direzione. Per validare i risultati, sono stati valutati la coerenza e la robustezza del modello. La coerenza della rete è stata esaminata per individuare eventuali discrepanze tra confronti diretti e indiretti. L'eterogeneità tra studi è stata quantificata e incorporata nel modello tramite la struttura ad effetti casuali. I risultati sono stati sintetizzati con forest plot per gli effetti aggregati e con tabelle "league table" per i confronti a coppie. I trattamenti sono stati classificati utilizzando i valori della Surface Under the Cumulative Ranking Curve (SUCRA), fornendo una graduatoria probabilistica della loro efficacia. È stato generato un grafico SUCRA, visualizzando la gerarchia dei trattamenti con annotazioni per facilitarne l'interpretazione. L'analisi ha inoltre considerato il potenziale bias di pubblicazione generando funnel plot, esaminati alla ricerca di asimmetrie indicative di studi mancanti o di segnalazione selettiva. Le analisi sono state eseguite con R 3.4.2[1] e il pacchetto *gemtc*[2].

Risultati

I grafici funnel valutano il potenziale bias di pubblicazione e l'eterogeneità negli studi che esaminano il tasso di guarigione e la riduzione della dimensione dell'ulcera. Nella Figura S1, Pannello A, la distribuzione degli studi che confrontano Gel Piastrinico e PRP rispetto al Controllo per il tasso di guarigione appare in parte

asimmetrica, suggerendo possibili effetti da studi di piccole dimensioni o bias di pubblicazione. L'ampia dispersione dei punti dati indica una sostanziale eterogeneità, ovvero una significativa variabilità tra i risultati degli studi. In modo simile, la Figura S1, Pannello B, relativa alla riduzione della dimensione dell'ulcera, mostra una distribuzione disomogenea degli studi, in particolare per il PRP, suggerendo potenziali bias di segnalazione o variabilità tra studi. L'ampio range degli errori standard suggerisce ulteriormente differenze nei disegni degli studi o nelle popolazioni di pazienti. Tuttavia, tutti gli effetti rientrano nei limiti del funnel, indicando l'assenza di un bias di pubblicazione sostanziale. La network meta-analisi sul tasso di guarigione confronta Gel Piastrinico, PRP e Controllo (Figura S2). Il grafico della rete (Pannello A) mostra le connessioni tra i trattamenti, con PRP e Gel Piastrinico collegati al Controllo. Il forest plot (Pannello B) riporta gli odds ratio per la guarigione, con il PRP che mostra una stima puntuale superiore a 1, suggerendo un potenziale miglioramento rispetto al Controllo, mentre il Gel Piastrinico presenta un intervallo di confidenza più ampio che attraversa 1, indicando incertezza sull'effetto. La league table (Pannello C) quantifica questi effetti, con PRP che presenta un odds ratio di 3,41 (IC 95%: 0,6–19,52) rispetto al Controllo, e Gel Piastrinico di 0,65 (IC 95%: 0,02–15,64), suggerendo ampia variabilità e incertezza. Il grafico SUCRA (Pannello D) classifica il PRP come trattamento più efficace (SUCRA = 0,892), seguito dal Controllo (0,345) e dal Gel Piastrinico (0,263), indicando che il PRP ha la maggiore probabilità di essere il miglior trattamento per migliorare il tasso di guarigione. Tuttavia, gli ampi intervalli di confidenza evidenziano la necessità di ulteriori evidenze per confermare questi risultati. La network meta-analisi valuta anche l'effetto di PRP e Gel Piastrinico sulla riduzione della dimensione dell'ulcera rispetto al Controllo. Il grafico della rete (Pannello A) mostra che entrambi i trattamenti sono confrontati direttamente con il Controllo. Il forest plot (Pannello B) riporta le differenze medie: il PRP mostra una riduzione della dimensione dell'ulcera rispetto al Controllo, mentre il Gel Piastrinico ha un intervallo di confidenza che attraversa lo zero, indicando incertezza sulla sua efficacia. La league table (Pannello C) quantifica tali differenze: il PRP mostra la maggiore riduzione con una differenza media di -4,42 (IC 95%: -7,06, -1,94), mentre il Gel Piastrinico ha una differenza media di -3,19 (IC 95%: -8,03, 1,38), suggerendo un effetto meno certo. Il grafico SUCRA (Pannello D) classifica il PRP come trattamento più efficace (SUCRA = 0,855), seguito da Gel Piastrinico (0,602), con il Controllo all'ultimo posto (0,043). Questi risultati suggeriscono che il PRP ha la maggiore probabilità di essere il miglior trattamento per la riduzione della dimensione dell'ulcera, ma gli ampi intervalli di confidenza indicano variabilità tra gli studi.

La Figura S4 presenta la Probabilità Bayesiana di Direzione (PD) per l'effetto della durata del follow-up sul tasso di guarigione e sulla riduzione della dimensione dell'ulcera. Nel Pannello A, la distribuzione posteriore per l'effetto del tempo di follow-up sul tasso di guarigione ha una stima mediana di 0,35 con un intervallo di credibilità al 95% da -3,25 a 3,99 e una PD del 58,75%. La distribuzione è centrata intorno allo zero, con probabilità simili per effetti positivi e negativi, indicando un elevato livello di incertezza sull'influenza del follow-up. Nel Pannello B, l'effetto del follow-up sulla riduzione dell'ulcera mostra una mediana posteriore di 2,98, con IC 95% da -6,56 a 11,59 e PD del 77,63%. L'incertezza in entrambe le stime rimane alta, suggerendo nessun effetto significativo del follow-up.

Eterogeneità e Consistenza

Per l'esito sul tasso di guarigione, il confronto tra Controllo e Gel Piastrinico si basa su un solo studio, impedendo una valutazione significativa di eterogeneità o coerenza. Questa mancanza di evidenza diretta implica che le conclusioni dipendano fortemente dai confronti indiretti nella rete. Al contrario, il confronto Controllo vs. PRP ha evidenza diretta più robusta, con bassa eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 11,07\%$), indicando minima variabilità. Tuttavia, la misura di coerenza ($I^2 = 31,40\%$) suggerisce discrepanze moderate tra evidenza diretta e indiretta, pur restando entro limiti accettabili. Ciò implica che l'effetto del PRP sul tasso di guarigione è relativamente ben supportato, ma devono essere considerati alcuni margini di incoerenza. Analogamente, il confronto tra Gel Piastrinico e PRP si basa su un singolo studio diretto, quindi la sua interpretazione si fonda principalmente su inferenze indirette all'interno della rete, piuttosto che su dati solidi testa a testa. Per l'esito sulla riduzione della dimensione dell'ulcera, il confronto Controllo vs. Gel Piastrinico presenta lo stesso problema, con un solo studio disponibile. Questo limita la fiducia nei risultati e comporta una maggiore dipendenza da confronti indiretti, che possono introdurre incertezza aggiuntiva. Il confronto Controllo vs. PRP mostra un quadro più complesso, con elevata eterogeneità ($I^2 = 65,70\%$) e incoerenza ($I^2 = 65,95\%$), indicando sostanziale variabilità nelle evidenze dirette e ulteriori discrepanze con l'evidenza indiretta. Questo suggerisce che differenze nei disegni degli studi, nelle popolazioni o nell'applicazione dei trattamenti possano contribuire a tali incoerenze, rendendo difficile integrare i risultati in un'analisi di rete coerente. Infine, per il confronto Gel Piastrinico vs. PRP, la mancanza ripetuta di confronti diretti su entrambi gli esiti evidenzia un'importante lacuna nelle evidenze disponibili. Ciò

significa che le conclusioni sulla loro efficacia relativa dipendono fortemente da inferenze indirette, con stime meno precise e più incerte. Questi risultati sottolineano la necessità di studi comparativi diretti tra Gel Piastrinico e PRP, per rafforzare l'affidabilità delle conclusioni ottenute dalla network meta-analisi.

Valutazione di convergenza

I trace plot nella Figura S5 valutano la convergenza del campionamento bayesiano MCMC (Markov Chain Monte Carlo) per il tasso di guarigione (Pannello A) e la dimensione dell'ulcera (Pannello B). Ogni pannello mostra più catene (linee colorate) che tracciano le stime dei parametri attraverso le iterazioni. Nel Pannello A (Tasso di Guarigione), i trace plot relativi ai confronti tra Gel Piastrinico e PRP rispetto al Controllo, così come al parametro di deviazione standard, mostrano catene ben mescolate con oscillazioni stabili nel tempo. Non vi sono segni di divergenza o cambiamenti di tendenza, suggerendo un buon mescolamento e una buona convergenza. In modo simile, il Pannello B (Dimensione dell'Ulcera) mostra i trace plot per gli stessi parametri, con tutte le catene che si sovrappongono e esplorano lo spazio dei parametri in modo coerente. L'assenza di deriva o separazione tra le catene indica un comportamento di campionamento stabile. Questi grafici confermano che l'algoritmo MCMC ha probabilmente raggiunto la convergenza.

Figura S1 – Funnel Plot per la Valutazione del Bias di Pubblicazione sul Tasso di Guarigione e la Riduzione della Dimensione dell'Ulcera

Pannello A: Funnel plot per il tasso di guarigione, che mostra l'odds ratio (centrato sull'effetto specifico del confronto) in funzione dell'errore standard. Il grafico valuta il potenziale bias di pubblicazione negli studi che confrontano Gel Piastrinico e PRP rispetto al Controllo.

Pannello B: Funnel plot per la riduzione della dimensione dell'ulcera, che mostra la differenza media (centrata sull'effetto specifico del confronto) in funzione dell'errore standard. Valuta la distribuzione degli studi che confrontano Gel Piastrinico e PRP rispetto al Controllo.

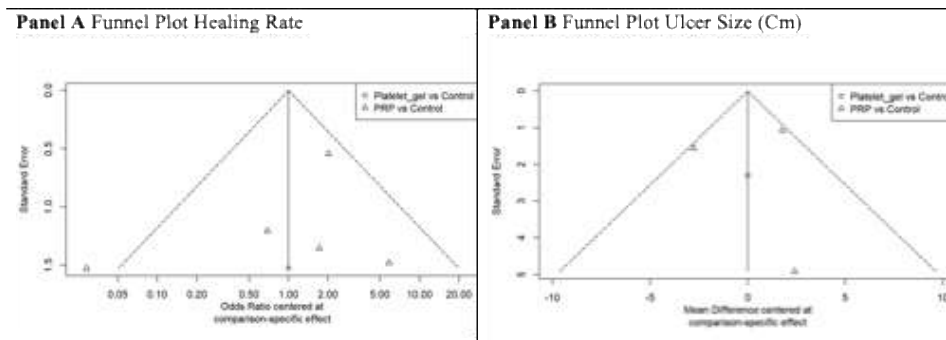


Figura S2 – Network Meta-Analisi del Tasso di Guarigione: Confronto tra PRP, Gel Piastrinico e Controllo

Pannello A: Grafico della rete che mostra le connessioni tra i trattamenti (PRP, Gel Piastrinico e Controllo).

Pannello B: Forest plot che riporta gli odds ratio con intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per il tasso di guarigione rispetto al gruppo di controllo. Pannello C: Tabella comparativa ("league table") con gli odds ratio (IC 95%) per tutti i confronti tra trattamenti. P rappresenta il valore *Bayesian-P*, definito come 1 meno la probabilità dell'effetto (P Direction). Pannello D: Grafico SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking Curve*) che classifica i trattamenti in base alla probabilità di essere i più efficaci nel migliorare il tasso di guarigione.

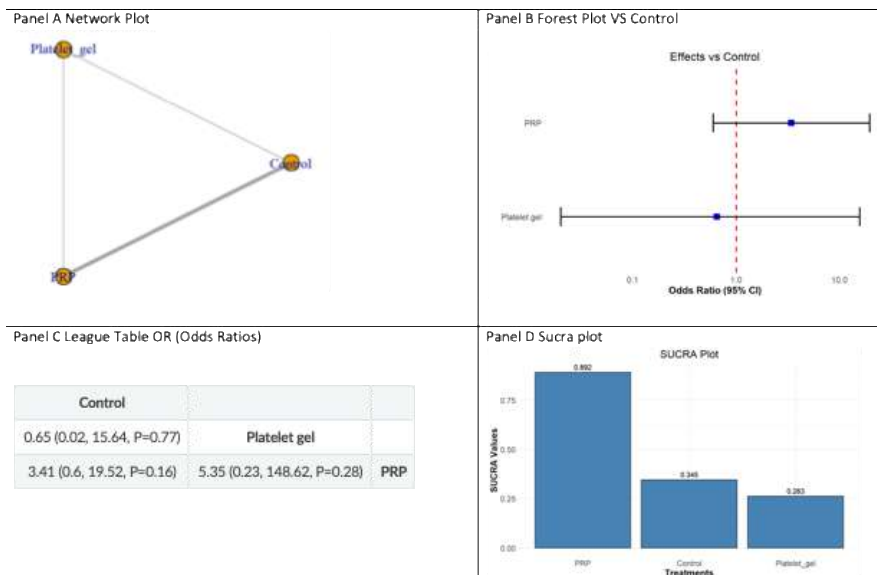


Figura S3 – Network Meta-Analisi della Dimensione dell'Ulcerata (in cm): Confronto tra PRP, Gel Piastrinico e Controllo

Pannello A: Grafico della rete che mostra le connessioni tra i trattamenti (PRP, Gel Piastrinico e Controllo).

Pannello B: Forest plot che riporta le differenze medie (con intervalli di confidenza al 95%) nella dimensione dell'ulcera rispetto al gruppo di controllo. Pannello C: Tabella comparativa ("league table") con le differenze medie (IC 95%) per tutti i confronti tra trattamenti. P rappresenta il valore *Bayesian-P*, definito come 1 meno la probabilità dell'effetto (P Direction). Pannello D: Grafico SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking Curve*) che classifica i trattamenti in base alla probabilità di essere i più efficaci nella riduzione della dimensione dell'ulcera.

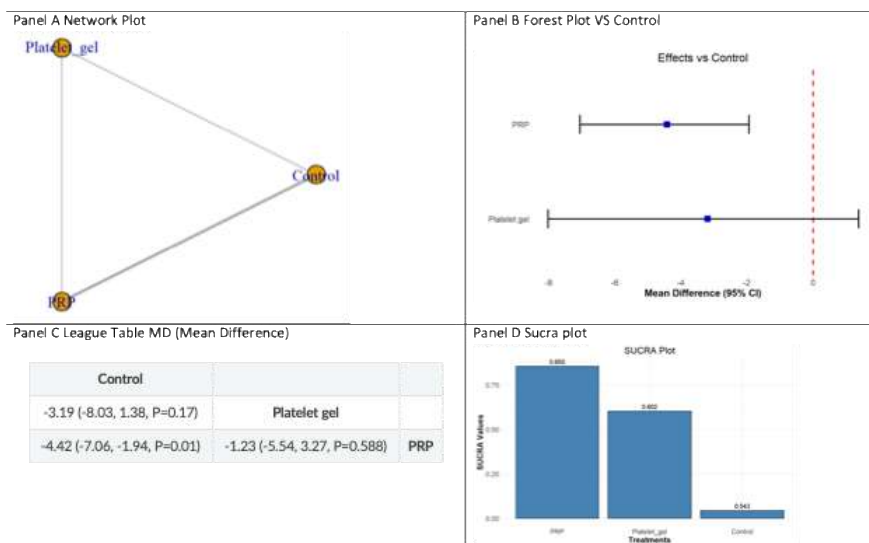


Figura S4 – Probabilità Bayesiana di Direzione per l'Effetto della Meta-Regression del Tempo di Follow-Up

Pannello A: Distribuzione posteriore per l'effetto del tempo di follow-up sul tasso di guarigione, con una mediana posteriore di 0,35 (IC 95%: da -3,25 a 3,99) e una probabilità di direzione (PD) del 58,75%. Pannello B: Distribuzione posteriore per l'effetto del tempo di follow-up sulla riduzione della dimensione dell'ulcera, con una mediana posteriore di 2,98 (IC 95%: da -6,56 a 11,59) e una PD del 77,63%.

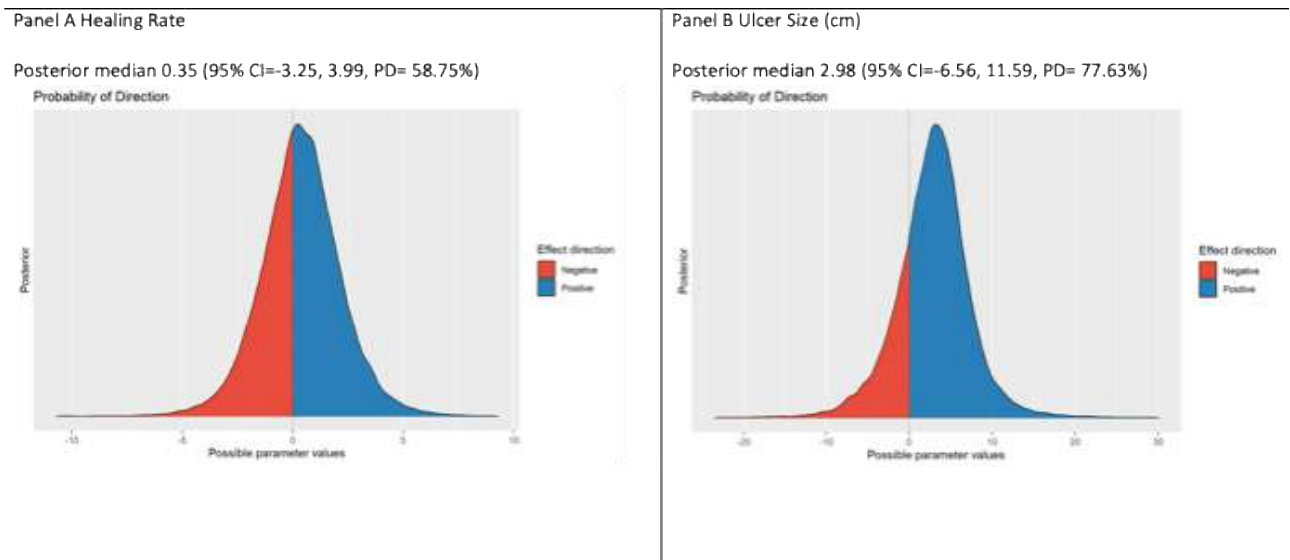
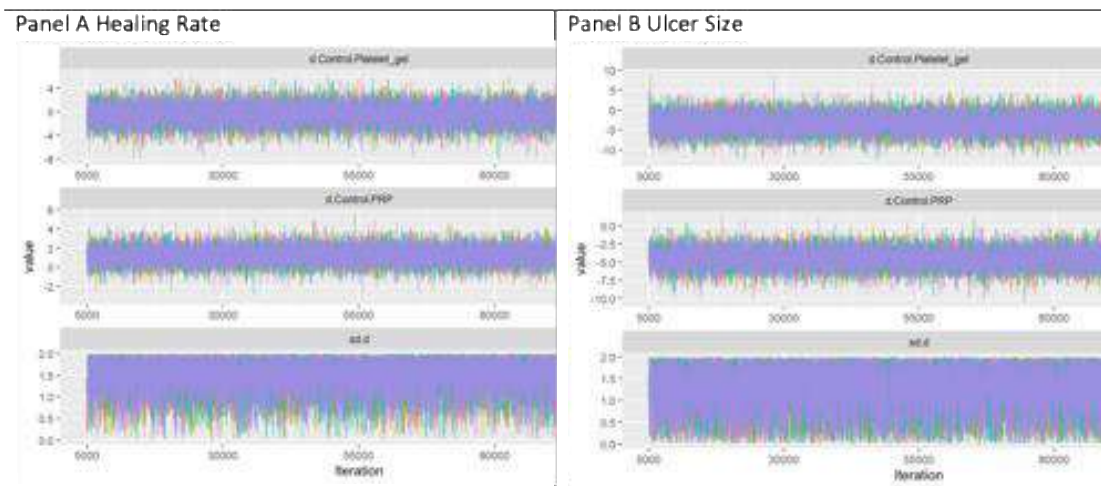


Figure S5 Trace Plot per la Convergenza del Modello Bayesiano nell'Analisi del Tasso di Guarigione e della Dimensione dell'Ulcera



APPENDICE 2

MEDICINA VENO-LINFATICA DI GENERE

Gianesini S,^{1,2,3} Moretti AM^{4,5}

1. University of Ferrara (ITALY)
2. Venous-lymphatic World International Network foundation
3. International Union of Phlebology, president
4. University of Bari (ITALY)
5. International Gender Medicine Society, president

La Medicina di Genere studia come le patologie differiscano fra uomo e donna nel contesto della prevenzione, delle manifestazioni cliniche, delle strategie terapeutiche, della prognosi, dei fattori psico-sociali.¹⁷³ Per più di 10 anni ormai, la comunità scientifica è stata raggiunta dalle più importanti riviste scientifiche, con lo scopo di aumentare la consapevolezza verso l'importanza di integrare le prospettive di genere in tutti i differenti settori della Medicina.¹⁷⁴ Indicatori di genere e di sesso sono di importanza fondamentale nella valutazione dello stato di salute/malattia, dal momento che possono influenzare la manifestazione clinica e la severità, l'efficacia del trattamento, la qualità delle cure, come la performance generale del sistema sanitario. La necessità di sviluppare appropriati e corretti indicatori è ben riportata nella letteratura scientifica, sottolineando come, se da un lato fattori genetici/epigenetici/ormonali possono influenzare l'espressione della fisiologia e patologia, d'altro lato il contesto economico, i programmi di sviluppo, le politiche sociali correlate al gender possono influenzare il comportamento della comunità, determinando l'espressione della patologia.¹⁷⁵ Studi su impatto globale delle patologie, ferite, e fattori di rischio portano ad una sistematica valutazione dell'incidenza, prevalenza e mortalità correlati a varie patologie, prendendo in considerazione le caratteristiche della popolazione, l'età, lo stile di vita, la severità delle patologie correlate, nonché l'organizzazione del sistema sanitario.¹⁷⁶ Un documento dell'American Heart Association sul rischio sociale cardiovascolare sottolinea l'importanza di focalizzarsi su fattori non biologici, come lo stato economico, il contesto sociale, il livello culturale, le differenze etniche, l'accesso alle cure, il contesto, lo sviluppo urbano, il setting residenziale, il tutto con lo scopo di determinare un'appropriata prevenzione in tutti gli stadi della vita.¹⁷⁷ Nel 2024, l'Organizzazione Mondiale della Salute, ha confermato come mortalità e morbilità siano correlate al gradiente

sociale.¹⁷⁸ I modelli sociali determinanti sono usati nel Sistema Sanitario Pubblico come strumento utile per valutare le discrepanze dei diversi paesi.¹⁷⁹ Il management sanitario in alcuni paesi in difficoltà economica mostra come le stesse difficoltà portino ad una significativa riduzione nei servizi offerti, affliggendo in particolar modo le donne, rientrando così nel topic dell'uguaglianza di genere.¹⁸⁰ Sfortunatamente, oggi, studi flebologici e linfologici mancano di sub-analisi dedicate alla medicina di genere, nonostante caratteristiche correlate alla fisiologia, biochimica e fisica del genere possano significativamente influenzare il ritorno veno-linfatico. Dati preliminari nell'insufficienza venosa cronica mostrano come le pazienti femmine presentino più sintomi in tutte le età rispetto agli uomini. Inoltre, la probabilità di sviluppare vene varicose è stata riscontrata maggiore per le donne.¹⁸¹ Molti sono però i fattori confondenti in questa analisi, incluso le differenti condizioni di vita, per cui un'analisi real world data su questo argomento è attesa. La questione non è relativa solamente alla qualità di vita impattata dalla patologia venosa cronica, piuttosto anche per il correlato rischio trombo-embolico, più presente in caso di utilizzo di contraccettivo orale, terapia ormonale e gravidanza.¹⁸² Tale differenza correlate al genere è stata recentemente sottolineata anche nei pazienti ricoverati in terapia intensiva per trombo-embolismo: differenze evidenti sono state riportate nelle caratteristiche generali del caso clinico, nelle condizioni cliniche, nella storia medica e nei riscontri degli esami condotti.¹⁸³ Altro argomento correlato al genere nella sfera del rischio trombo-embolico è relativo al rischio nella popolazione trans-gender, a seguito delle terapie ormonali utilizzate. Nel più ampio studio, coinvolgente 2800 donne transgender e 2100 uomini transgender, l'odds ratio a 2 anni per il trombo-embolismo venoso si è attestato a 3.2 (95% CI: 1.5–6.2). Un'attenta valutazione dei co-esistenti fattori di rischio trombotici dovrebbe sempre essere eseguita prima di iniziare la terapia ormonale.¹⁸⁴ La Medicina di Genere dovrebbe essere maggiormente presente anche nel contesto dei disturbi venosi pelvici. Mentre infatti tutti conoscono il varicocele maschile, una generale mancanza di consapevolezza sussiste per l'analoga condizione femminile, al punto che i disordini venosi pelvici vengono identificati come la "malattia dimenticata".⁸² L'incompetenza venosa nel distretto pelvico rappresenta una delle principali cause di dolore pelvico, potenzialmente rappresentandone più del 30% dei casi. Campagne educazionali e scientifiche sull'argomento dovrebbero essere prontamente sviluppate per garantire un appropriato management di questa condizione, ancora oggi silenziosamente coinvolgente una significativa parte della popolazione femminile.¹⁸⁵ Per quanto concerne le ulcerazioni venose, una delle principali complicanze della patologia venosa cronica, una meta-analisi dedicata ha evidenziato come non vi

siano differenze significative nella guarigione correlate al gender (OR 1.055; 95% CI 0.955-1.165; Z = 1.05, p = 0.292), ma vari fattori di confondimento quali il life-style, l'indice di massa corporea e l'etnia devono essere considerati nelle investigazioni di real world data future.¹⁸⁶ Da un punto di vista linfatico, la componente di genere è evidente alla luce di un rapporto medio di un uomo ogni tre donne affetto dalla condizione, sottolineando così il ruolo ormonale. Allo stesso tempo, l'azione ormonale sui linfatici richiede ulteriori studi per meglio comprenderne la fisiopatologia e le possibili azioni terapeutiche.¹⁸⁷ La stessa considerazione si applica al lipedema: un disordine del tessuto adiposo, principalmente coinvolgente le donne e solo alcuni uomini, solitamente presentanti una disfunzione ormonale. Ad oggi troppe donne sono considerate sovrappeso, finanche dai loro Curanti, quando invece sono affette da lipedema.¹⁸⁸ In conclusione, genere ed etnia possono portare a bias contaminanti la determinazione di appropriatezza, mostrando così la necessità di integrazione della Medicina di Genere anche in Flebologia e Linfologia, includendo inoltre un setting di real world evidence. tenendo conto di entrambi i generi in egual misura.^{189,190} Ciò è particolarmente vero nel disturbo venolinfatico, dove la parte ormonale e le caratteristiche fisiche e biochimiche legate al possono giocare un ruolo maggiore nello sviluppo della patologia. Per tutte le ragioni sopra menzionate, il panel suggerisce di esprimere il massimo impegno a favore dell'inclusione della Medicina di Genere nei progetti di ricerca scientifica flebo-linfologica, nonché nella pratica clinica diagnostica e terapeutica quotidiana.

APPENDICE 3

TELE-MEDICINA VENO-LINFATICA

Gianesini S,^{1,2,3} Gaddi AV⁴

1. University of Ferrara (ITALY)
2. Venous-lymphatic World International Network foundation
3. International Union of Phlebology, president
4. Italian Society of Telemedicine (ITALY)

Nella prospettiva tradizionale ed in un contesto riduttivo, la telemedicina è stata definita come l'erogazione di servizi clinici tramite videocall e telefonate, mentre la telesalute è l'utilizzo di dati elettronici e strumenti di telecomunicazione per portare servizi sanitari ed educazione.¹⁹¹ Ciononostante, in linea con l'approccio supportato dal European Union Health Ministers nel 2003, sembra appropriato apportare una definizione più comprensiva della telemedicina, quale "la parte delle scienze mediche che utilizza le più avanzate tecnologie di informazione e comunicazione, insieme ad altro, sistematicamente applicate in real time e real life, al fine di assolvere alle necessità reali e percepite dal paziente, dal personale sanitario e dai cittadini." Essa è finalizzata anche ad implementare la ricerca, l'utilità e l'efficacia della medicina preventiva, predittiva, terapeutica e riabilitativa, in una prospettiva sia individuale del paziente che di governance della salute pubblica. La telemedicina offre la possibilità di affrontare le sfide correlate alla distanza, ottimizzando nel mentre appropriatezza ed efficacia del trattamento.¹⁹² I potenziali della telemedicina sono diventati ovvi durante la pandemia COVID-19, insieme anche alla necessità di regolarne l'uso. La telemedicina e le tecnologie di informazione e comunicazione possono far risparmiare tempo di viaggio e costi ai pazienti. Inoltre, durante la stessa pandemia, hanno permesso lo sviluppo di modelli di salute pubblica, come quelli basati sul Geographic Information Systems Spatial Analysis and big data advanced computing, ottimizzando le risorse sanitarie pubbliche e le liste d'attesa. Questo aspetto è di estrema rilevanza per la gestione di condizioni croniche, quali le patologie veno-linfatiche.¹⁹³ Allo stesso tempo, l'avanzamento della tecnologia che facilita la delicata condivisione di dati sanitari ha portato un'alta necessità di cybersicurezza e appropriata gestione della privacy, insieme al focus sulle coperture assicurative.^{194,195} Come in generale per le linee guida dalle diverse parti del mondo, anche e in particolare in telemedicina si è dimostrato come vi siano discrepanze

richiedenti un allineamento fra i differenti stakeholders internazionali.¹⁹⁶ Tra i significativi benefit portati dalla diffusione digitale, si annovera la possibilità di implementare la Medicina di Precisione nella parte della raccolta anamnestica, includendo aspetti di life-style e l'environment del paziente, eventualmente incorporandolo in un registro di real world data opportunamente disegnato.¹⁹⁷ Questo aspetto è di grande importanza nel settore vascolare, dove la genetica ed i fattori ambientali giovano un ruolo significativo. Di più ancora, avanzati sistemi di telemedicina, insieme ad un dedicato software, con o senza machine or deep learning), possono grandemente facilitare l'azione del medico specialista nella formulazione di diagnosi e piani terapeutici di precisione.^{198,199} Infatti, i dati mostrano un possibile miglioramento nell'esecuzione della visita vascolare medica, per quanto con ancora alcune componenti socio-demografiche di disparità.²⁰⁰ Una dettagliata analisi della telemedicina nel contesto della malattia venosa cronica è stata già pubblicata, riportando fino al 93.5% della preferenza del paziente verso un consulto post-operativo digitale, comparato al setting in persona. Entrambi gli studi qui riportati sono stati condotti negli USA, per cui ulteriori investigazioni in differenti paesi e condizioni socio-economiche sono fortemente incoraggiati al fine di determinare il vero impatto di questa pratica.^{201,202} Questo è di grandissima importanza in un campo venoso che non riceve solo richieste estetiche, ma che piuttosto vede la perdita di produttività lavorativa tra i pazienti, con il rischio inoltre del trombo-embolismo quale causa principale di morte prevenibile. Anche in questo contesto la telemedicina ha dimostrato la sua potenzialità, mostrando come pazienti monitorati a distanza in centri di coagulazione abbiano mostrato più bassi tassi di eventi avversi, ospedalizzazione e mortalità.²⁰³ Una proposta preliminare è stata pubblicata anche circa il triage e la valutazione di pazienti affetti da possibile trombosi venosa, combinando la telemedicina, lo score di Wells ed il d-dimero. Ciononostante, ulteriori studi sono richiesti prima di poter introdurre il protocollo nella pratica clinica quotidiana.²⁰⁴ Durante gli anni, la telemedicina ha dimostrato la sua fattibilità anche in altre significative complicanze venose e linfatiche, quali l'ulcerazione. La condivisione di foto cliniche e la correlata ispezione, insieme al dato clinico in generale, possono potenzialmente migliorare significativamente la gestione della patologia ulcerosa. L'affidabilità però di tale pratica richiede ulteriori indagini nello specifico settore venoso prima di poter venire inclusa nelle raccomandazioni di buona pratica clinica.²⁰⁵ Da ultimo, ma non per importanza, grandi aspettative si manifestano per lo sviluppo della telemedicina nel campo del linfedema e lipedema, in particolare dopo la vasta esperienza maturata durante la pandemia di COVID-19. Anche in questo caso studi specifici sono

richiesti per definire i limiti e l'efficacia in questa specifica popolazione.²⁰⁶ In conclusione, la telemedicina, fiorita dopo il COVID, ad oggi rimane, e non solo per gli scenari emergenziali, bensì anche per condizioni quali la patologia venosa e linfatica cronica. Allo stesso tempo, ricerche rigorose devono essere sviluppate per garantirne l'uso appropriato in contesti sia acuti che cronici, considerando in particolare i molti fattori, modificabili e non, correlati allo sviluppo della malattia, al fine di evitare l'effetto boomerang, anche in termini di etica e legalità.²⁰⁷ Per tutti i motivi sopra riportati, questo panel suggerisce di esplorare le implementazioni della telemedicina nel contesto veno-linfatico, ma solamente come aggiunta alla clinica pratica svolta in persona, fino a quando studi dedicati non mostreranno approfonditamente l'eventuale appropriatezza della telemedicina stessa. Allo stesso modo il panel esprime la più vivida speranza per una pronta produzione di documenti di buona pratica/linee guida, almeno a livello europeo, per la regolamentazione dell'utilizzo della telemedicina in flebo-linfologia.

APPENDICE 4:

DICHIARAZIONI

A) DICHIARAZIONE DI CONFORMITÀ

I proponenti del presente documento dichiarano che tutte le raccomandazioni riportate sono in linea con le leggi italiane vigenti, con le norme e regolamenti delle agenzie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

B) DICHIARAZIONE DI IMPEGNO ALLA PRESENTAZIONE E PUBBLICAZIONE

I proponenti del presente documento si impegnano a non presentare né pubblicare le qui riportate Raccomandazioni di Buona Pratica Clinica Assistenziale in tutto o in parte prima del completamento del processo di valutazione.

C) DICHIARAZIONE CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i professionisti coinvolti nel presente documento hanno opportunamente compilato la dichiarazione di conflitto di interessi (allegato alla presente sottomissione).

D) DICHIARAZIONE DI AMPLIAMENTO ED AGGIORNAMENTO

Si propone di ampliare le presenti raccomandazioni formulando 15 pico per ciascuna delle macro-tematiche descritte dalle qui riportate 15 raccomandazioni. L'aggiornamento è previsto ogni 2 anni.

E) DICHIARAZIONE DI INDIPENDENZA EDITORIALE

La produzione del presente documento non è stata associata ad alcun finanziamento, né ha subito alcuna influenza esterna al panel tecnico-scientifico.

REFERENZE

1. Giancesini S, Chi YW, Agüero C, et al. Fake-news-free evidence-based communication for proper vein-lymphatic disease management. *Int Angiol.* 2023 Apr;42(2):89-189).
2. Giancesini S, Obi A, Onida S, et al. Global guidelines trends and controversies in lower limb venous and lymphatic disease: Narrative literature revision and experts' opinions following the vWINter international meeting in Phlebology, Lymphology & Aesthetics, 23-25 January 2019. *Phlebology.* 2019 Sep;34(1 Suppl):4-66).
3. <https://vwinfoundation.com/fake-news-free-project/>
4. Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med.* 2023 Jun;28(3):189-196
5. Shang Z. Use of Delphi in health sciences research: A narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2023 Feb 17;102(7):e32829.
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev.* 2021 Mar 29;10(1):89.
7. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016; 353: i201'6.
8. Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, et al. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *Qual Saf Health Care* 2002; 11:358–64.
9. Brook RH, Chassin MR, Fink A, et al. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *International Journal of Technology Assessment in Health Care.* 1986; 2(1): 53-63.
10. Markarian B, Toro C, Moreira K, Polam S, Mathew N, Mayrovitz HN. Assessment Modalities for Lower Extremity Edema, Lymphedema, and Lipedema: A Scoping Review. *Cureus.* 2024 Mar 10;16(3):e55906.
11. Gasparis AP, Kim PS, Dean SM, Khilnani NM, Labropoulos N: Diagnostic approach to lower limb edema. *Phlebology.* 2020, 35:650-5.

12. Iker E, Mayfield CK, Gould DJ, Patel KM: Characterizing lower extremity lymphedema and lipedema with cutaneous ultrasonography and an objective computer-assisted measurement of dermal echogenicity. *Lymphat Res Biol.* 2019, 17:525-30.
13. de Carvalho VL, Pitta GBB, Cunha SXS. Use of ultrasound imaging software to differentiate venous and lymphatic edema in lower limbs. *J Vasc Bras.* 2020 Nov 30;19:e20190139.
14. Vargo M, Aldrich M, Donahue P, Iker E, Koelmeyer L, Crescenzi R, Cheville A. Current diagnostic and quantitative techniques in the field of lymphedema management: a critical review. *Med Oncol.* 2024 Sep 5;41(10):241.
15. Linkins LA, Stretton R, Probyn L, Kearon C. Interobserver agreement on ultrasound measurements of residual vein diameter, thrombus echogenicity and Doppler venous flow in patients with previous venous thrombosis. *Thromb Res.* 2006;117(3):241-7.
16. Ratchford EV, Evans NS. Approach to Lower Extremity Edema. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017 Mar;19(3):16.
17. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, Locker T, Ryan A. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess.* 2006 May;10(15):1-168.
18. Pinto SM, Yassin M, Galang G. Cost-Effectiveness Analysis of Routine Venous Doppler Ultrasound for Diagnosis of Deep Venous Thrombosis at Admission to Inpatient Rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018 Oct;97(10):747-753.
19. Moffatt C, Keeley V, Quere I. The Concept of Chronic Edema-A Neglected Public Health Issue and an International Response: The LIMPRINT Study. *Lymphat Res Biol.* 2019 Apr;17(2):121-126.
20. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. *J Clin Med.* 2020 Aug 1;9(8):2467.
21. Mauskopf, J. A., Sullivan, S. D., Annemans, L., Caro, J., Mullins, C. D., Nuijten, M., ... & Trueman, P. (2007). Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices—budget impact analysis. *Value in health, 10(5), 336-347.*

22. Goldberg, D., Damrauer, S., Wang, G., Jackson, B., Foley, P., Fairman, R., & Glaser, J. (2021). The Use of a Vascular Surgery Operative Cost Sheet to Increase Surgeon Financial Awareness and Decrease Operative Cost. *Journal of Vascular Surgery*, 73(3), 41-42.
23. Ontario Health (Quality). Nonthermal Endovenous Procedures for Varicose Veins: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021 Jun 4;21(8):1-188.
24. Chen M, Mou S, Dai G, Hu J. Comparison Between Cyanoacrylate Embolization and Radiofrequency Ablation for Superficial Venous Incompetence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatol Surg*. 2021 Aug 1;47(8):e214-e219.
25. Bellmunt-Montoya S, Escribano JM, Pantoja Bustillos PE, Tello-Díaz C, Martínez-Zapata MJ. CHIVA method for the treatment of chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Sep 30;9(9):CD009648.
26. Farah MH, Nayfeh T, Urtecho M, Hasan B, Amin M, Sen I, Wang Z, Prokop LJ, Lawrence PF, Gloviczki P, Murad MH. A systematic review supporting the Society for Vascular Surgery, the American Venous Forum, and the American Vein and Lymphatic Society guidelines on the management of varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022 Sep;10(5):1155-1171
27. Amshar M, Nugraha RA, Batubara EAD, Siddiq T, Indriani S, Adiarto S. Cyanoacrylate Embolization versus Endovenous Laser Ablation in Treating Saphenous Vein Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg*. 2022 Mar;80:313-324.
28. Bontinis V, Bontinis A, Koutsoumpelis A, et al. A network meta-analysis on the efficacy and safety of thermal and nonthermal endovenous ablation treatments. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023 Jul;11(4):854-865.e5.
29. Kabnick LS, Jimenez JC, Coogan SM, Gache L, Frame D, Gunnarsson C, Ozsvath K. Comparative effectiveness of non-compounded polidocanol 1% endovenous microfoam (Varithena) ablation versus endovenous thermal ablation utilizing a systematic review and network meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024 Nov;12(6):101896
30. Kolluri R, Chung J, Kim S, Nath N, Bhalla BB, Jain T, Zygmunt J, Davies A. Network meta-analysis to compare VenaSeal with other superficial venous therapies for chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 May;8(3):472-481.e3.

31. Sermsathanasawadi N, Pruekprasert K, Chinsakchai K, Wongwanit C, Ruangsetakit C. Cyanoacrylate Granuloma After Cyanoacrylate Closure of Incompetent Saphenous Veins. *Dermatol Surg* 2021;47:1372-5.
32. Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024 Jan;12(1):101670.
33. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022 Feb;63(2):184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024. Epub 2022 Jan 11. Erratum in: *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022 Aug-Sep;64(2-3):284-285
34. Vähäaho S, Halmesmäki K, Mahmoud O, et al. Three-year results of a randomized controlled trial comparing mechanochemical and thermal ablation in the treatment of insufficient great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 May;9(3):652-659.
35. Whing J, Nandhra S, Nesbitt C, Stansby G. Interventions for great saphenous vein incompetence. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;8:CD005624.
36. Parés JO, Juan J, Tellez R, Mata A, Moreno C, Quer FX, Suarez D, Codony I, Roca J. Varicose vein surgery: stripping versus the CHIVA method: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2010 Apr;251(4):624-31.
37. Milone M, Salvatore G, Maietta P, Sosa Fernandez LM, Milone F. Recurrent varicose veins of the lower limbs after surgery. Role of surgical technique (stripping vs. CHIVA) and surgeon's experience. *G Chir*. 2011 Nov-Dec;32(11-12):460-3.
38. Giancesini S, Occhionorelli S, Menegatti E, Zuolo M, Tessari M, Spath P, Ascanelli S, Zamboni P. CHIVA strategy in chronic venous disease treatment: instructions for users. *Phlebology*. 2015 Apr;30(3):157-71.

39. Epstein, D., Bootun, R., Diop, M., Ortega-Ortega, M., Lane, T. R., & Davies, A. H. (2022). Cost-effectiveness analysis of current varicose veins treatments. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 10(2), 504-513.
40. Brittenden, J., Cotton, S. C., Elders, A., Tassie, E., Scotland, G., Ramsay, C. R., Norrie, J., Burr, J. M., Francis, J., Wileman, S., et al (2015). Clinical effectiveness and costeffectiveness of foam sclerotherapy, endovenous laser ablation and surgery for varicose veins: results from the Comparison of LAser, Surgery and foam Sclerotherapy (CLASS) randomised controlled trial.. *Health Technology Assessment*, 19(27), pp. 1-342.
41. Vedantham S, Parpia S, Kahn SR. A Clinical Trial of Venous Stent Placement for Post-thrombotic Syndrome: Current Status and Pandemic-related Changes. *Vasc Endovasc Rev*. 2022 Feb;5:e06.
42. Joh M, Desai KR. Treatment of Nonthrombotic Iliac Vein Lesions. *Semin Intervent Radiol*. 2021 Jun;38(2):155-159.
43. Badesha AS, Black SA, Khan G, Harper AJ, Thulasidasan N, Doyle A, Khan T. A meta-analysis of the medium- to long-term outcomes in patients with chronic deep venous disease treated with dedicated venous stents. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024 May;12(3):101722.
44. Taha MA, Busuttil A, Bootun R, Davies AH. A systematic review on the use of deep venous stenting for acute venous thrombosis of the lower limb. *Phlebology*. 2019 Mar;34(2):115-127.
45. Razavi MK, Jaff MR, Miller LE. Safety and Effectiveness of Stent Placement for Iliofemoral Venous Outflow Obstruction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Oct;8(10):e002772.
46. Rossi FH, Kambara AM, Izukawa NM, Rodrigues TO, Rossi CB, Sousa AG, Metzger PB, Thorpe PE. Randomized double-blinded study comparing medical treatment versus iliac vein stenting in chronic venous disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018 Mar;6(2):183-191.
47. van Vuuren TM, Doganci S, Wittens CH. Patency rates and clinical outcomes in a cohort of 200 patients treated with a dedicated venous stent. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2018;6:321-9.
48. Shekarchian S, Van Laanen J, Esmaeil Barbati M, Vleugels MJ, Nelemans P, Razavi MK, Mees B, Jacobs MJ, Jalaie H. Editor's Choice - Quality of Life after Stenting for Iliofemoral Venous

- Obstruction: A Randomised Controlled Trial with One Year Follow Up. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023 Nov;66(5):678-685.
49. Avgerinos ED, Black S, van Rijn MJ, Jalaie H. The role and principles of stenting in acute iliofemoral venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024 Sep;12(5):101868.
 50. Eijgenraam P, Ten Cate H, Ten Cate-Hoek AJ. Venous stenting after deep venous thrombosis and anti thrombotic therapy: a systematic review. *Rev Vasc Med.* 2014;2:88-97.
 51. Marston WA, Browder SE, Iles K, Griffith A, McGinagle KL. Early thrombosis after iliac stenting for venous outflow occlusion is related to disease severity and type of anticoagulation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021 Nov;9(6):1399-1407
 52. Jayaraj A, Powell T, Raju S. Effect of body mass index on initial presentation and outcomes after stenting for quality of life-impairing chronic iliofemoral venous obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022 Mar;10(2):325-333.
 53. Vogel JH, Cheng CP, Murphy EH, Black SA, Desai KR. Fatigue Test Method to Evaluate the 50 Year Durability of Venous Stents. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2024 Oct;68(4):521-528.
 54. Rook B, van Rijn MJE, Jansma EP, van Montfrans C. Effect of exercise after a deep venous thrombosis: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024 Feb;38(2):289-301.
 55. Lu J, Fan Z, Ye X, Deng X, Feng H, Liu M. Impact of lower limb movements on iliac vein stenting in iliac vein compression syndrome patients: insights from computational modeling. *Acta Bioeng Biomech.* 2024 Apr 15;26(1):23-35.
 56. Hong L, Wang X, Fang Z, Sun X, Ge X, Chen C, Feng H, Hu H. Editor's Choice - Clinical Efficacy of Venastent - A Novel Iliac Vein Stent for Non-Thrombotic Iliac Vein Lesions: A Multi-Centre Randomised Controlled Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Jun;63(6):883-889
 57. Radaideh, Q., Patel, N. M., & Shammas, N. W. (2019). Iliac vein compression: epidemiology, diagnosis and treatment. *Vascular Health and Risk Management*, 115-122.
 58. Franco A, Proietti F, Palombi V, Savarese G, Guidotti M, Leonardo C, Ferro F, Manna C, Franco G. Varicocele: To Treat or Not to Treat? *J Clin Med.* 2023 Jun 15;12(12):4062.

59. Jurga-Karwacka A, Karwacki GM, Schoetzau A, Zech CJ, Heinzelmann-Schwarz V, Schwab FD. A forgotten disease: Pelvic congestion syndrome as a cause of chronic lower abdominal pain. *PLoS One*. 2019 Apr 2;14(4):e0213834
60. Liu J, Han L, Han X. The Effect of a Subsequent Pregnancy After Ovarian Vein Embolization in Patients with Infertility Caused by Pelvic Congestion Syndrome. *Acad Radiol*. 2019 Oct;26(10):1373-1377
61. Bałabuszek K, Toborek M, Pietura R. Comprehensive overview of the venous disorder known as pelvic congestion syndrome. *Ann Med* 2022;54:22-36
62. Rozenblit AM, Ricci ZJ, Tuvia J, Amis ES Jr. Incompetent and dilated ovarian veins: a common CT finding in asymptomatic parous women. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:119-22.
63. Gavrilov SG, Mishakina NY, Efremova OI, Kirsanov KV. Complications and Adverse Events of Gonadal Vein Embolization with Coils. *J Pers Med*. 2022 Nov 20;12(11):1933.
64. Yu JH, Fang HH, Liu SY, Chang WC, Liu CC, Lin CM. Dual effects of a gonadotropin-releasing hormone agonist on an adolescent girl with pelvic congestion syndrome and precocious puberty: a case report. *J Int Med Res* 2020;48:300060520954694.
65. Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, Rapkin A. Chronic pelvic pain in women: a review. *JAMA*. 2021;325(23):2381–2391
66. Khilnani NM, Meissner MH, Learman LA, Gibson KD, Daniels JP, Winokur RS, Marvel RP, Machan L, Venbrux AC, Tu FF, Pabon-Ramos WM, Nedza SM, White SB, Rosenblatt M. Research Priorities in Pelvic Venous Disorders in Women: Recommendations from a Multidisciplinary Research Consensus Panel. *J Vasc Interv Radiol*. 2019 Jun;30(6):781-789.
67. Gibran L, Gonçalves BMM, Baracat EC, Soares Júnior JM. The challenges of female chronic pelvic pain. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2024 Jul 19;70(6):e706EDIT
68. Wołkowski K, Wołkowski M, Urbanek T. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Thrombotic Risk Stratification in the Varicose Veins Surgery-Prospective Observational Study. *J Clin Med*. 2020 Dec 7;9(12):3970.

69. Nishibe M, Kudo F, Kondo Y, Muto A, Dardik A, Koizumi J, Nishibe T. Acute submassive pulmonary embolism following varicose vein surgery in a patient receiving hormonal replacement therapy. *Ann Vasc Dis.* 2009;2(3):182-4.
70. Boyle E, Reid J, O'Donnell M, Harkin D, Badger S. Thromboprophylaxis for varicose vein procedures - A national survey. *Phlebology.* 2019 Oct;34(9):598-603. ,
71. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, Beral V; Million Women Study collaborators. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ.* 2009 Dec 3;339:b4583. doi: 10.1136/bmj.b4583.
72. Braet DJ, Loi K, Stabler C, Vemuri C, Coleman DM, Obi AT, Wakefield TW. Thromboembolic outcomes are decreased with the use of a standardized venous thromboembolism risk assessment and prophylaxis protocol for patients undergoing superficial venous procedures. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023 Sep;11(5):928-937.e1.
73. Lobastov K, Urbanek T, Stepanov E, Lal BK, Marangoni J, Krauss ES, Cronin M, Dengler N, Segal A, Welch HJ, Giancesini S, Chen X, Caprini JA. The Thresholds of Caprini Score Associated With Increased Risk of Venous Thromboembolism Across Different Specialties: A Systematic Review. *Ann Surg.* 2023 Jun 1;277(6):929-937.
74. Lobastov KV, Shaldina MV, Matveeva AV, Kovalchuk AV, Borsuk DA, Schastlivtsev IV, Labeko LA, Fokin AA. The correlation between Caprini score and the risk of venous thromboembolism after varicose vein surgery. *Int Angiol.* 2023 Dec;42(6):477-487.
75. Yang J, Chung S, Srivatsa S. Prospective randomized trial of antithrombotic strategies following great saphenous vein ablation using injectable polidocanol endovenous microfoam (Varithena). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023 May;11(3):488-497.e4
76. Alameer A, Aherne T, Naughton P, Aly S, McHugh S, Moneley D, Kheirleseed EAH. Peri-procedural thromboprophylaxis in the prevention of DVT in varicose vein interventions: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon.* 2022 Dec;20(6):e392-e404.

77. Turner BRH, Machin M, Jasionowska S, Salim S, Onida S, Shalhoub J, Davies AH. Systematic Review and Meta-analysis of the Additional Benefit of Pharmacological Thromboprophylaxis for Endovenous Varicose Vein Interventions. *Ann Surg.* 2023 Aug 1;278(2):166-171.
78. Alavi A, Sibbald RG, Phillips TJ, Miller OF, Margolis DJ, Marston W, *et al.* What's new: Management of venous leg ulcers: Treating venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:643-64, quiz 665-6.
79. Phillips CJ, Humphreys I, Thayer D, Elmessary M, Collins H, Roberts C, *et al.* Cost of managing patients with venous leg ulcers. *Int Wound J* 2020;17:1074-82.
80. O'Meara S, Martyn-St James M, Adderley UJ. Alginate dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 19;2015(8):CD010182
81. Norman G, Westby MJ, Rithalia AD, Stubbs N, Soares MO, Dumville JC. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 15;6(6):CD012583.
82. Zhao M, Zhang D, Tan L, Huang H. Silver dressings for the healing of venous leg ulcer: A meta-analysis and systematic review. *Medicine* 2020;99:37(e22164).
83. Ribeiro CTD, Dias FAL, Fregonezi GAF. Hydrogel dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 8. Art. No.: CD010738.
84. Heatley F, Onida S, Davies AH. The global management of leg ulceration: pre early venous reflux ablation trial. *Phlebology* 2020;35:576-82.
85. Shaydakov ME, Ting W, Sadek M, Aziz F, Diaz JA, Raffetto JD, *et al.*; American Venous Forum Research Committee. Review of the current evidence for topical treatment for venous leg ulcers. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2022;10:241-247.e15.
86. McLain NE, Moore ZE, Avsar P. Wound cleansing for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:CD011675.
87. Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment. *J Clin Med.* 2020 Dec 24;10(1):29.
88. Thomas, S., & Young, S. (2008). Exudate-handling mechanisms of two foam-film dressings. *Journal of Wound Care*, 17(7), 309-315.

89. Cheng, Q., Gibb, M., Graves, N., Finlayson, K., & Pacella, R. E. (2018). Cost-effectiveness analysis of guideline-based optimal care for venous leg ulcers in Australia. *BMC Health Services Research*, 18, 1-13.
90. https://www.delveinsight.com/report-store/chronic-venous-insufficiency-market?utm_source=cision&utm_medium=pressrelease&utm_campaign=spr
91. Sánchez-Sánchez E, Fernández-Cerezo FL, Díaz-Jimenez J, Rosety-Rodriguez M, Díaz AJ, Ordonez FJ, Rosety MÁ, Rosety I. Consumption of over-the-Counter Drugs: Prevalence and Type of Drugs. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 21;18(11):5530
92. Pray WS. Ethical, scientific, and educational concerns with unproven medications. *Am J Pharm Educ* 2006;70:141.
93. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Simancas-Racines D, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 11. Art. No.: CD003229.
94. Pompilio G, Nicolaidis A, Kakkos SK, Integlia D. Systematic literature review and network Meta-analysis of sulodexide and other drugs in chronic venous disease. *Phlebology*. 2021 Oct;36(9):695-709.
95. Rabe E, Blanc-Guillemaud V, Onselaer MB, Blangero Y, Yaltirik HP, Nicolaidis A. Reduction of lower-limb edema in patients with chronic venous disease by micronized purified flavonoid fraction: a systematic literature review and meta-analysis. *Int Angiol*. 2023 Dec;42(6):488-502
96. Kakkos SK, Nicolaidis AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol*. 2018 Apr;37(2):143-154.
97. Bignamini AA, Matuška J. Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2020 Mar;37(3):1013-1033.
98. Kalinin, R. E., Suchkov, I. A., Kamaev, A. A., & Mzhavanadze, N. D. (2020). Duration of treatment with phlebotonics in patients with chronic venous disease. *Angiologiiia i Sosudistaia Khirurgiia= Angiology and Vascular Surgery*, 26(3), 60-67.

99. Rabe E, Partsch H, Hafner J, Lattimer C, Mosti G, Neumann M, Urbanek T, Huebner M, Gaillard S, Carpentier P. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. *Phlebology*. 2018 Apr;33(3):163-184.
100. Neumann HA, Partsch H, Mosti G, Flour M. Classification of compression stockings: report of the meeting of the International Compression Club, Copenhagen. *Int Angiol*. 2016 Apr;35(2):122-8.
101. <https://www.ostro.si/en/stories/compression-socks-in-false-disguise-sneak-into-stores>
102. Uhl JF, Benigni JP, Chahim M, Frédéric D. Prospective randomized controlled study of patient compliance in using a compression stocking: importance of recommendations of the practitioner as a factor for better compliance. *Phlebology* 2018;33:36-43
103. Coral FE, Guarinello GG, Cavassola AP, Rocha ALM, Guidi MM, Pires H. Chronic venous insufficiency and graduated compression stockings: analysis of public health system patients' adherence to treatment. *J Vasc Bras*. 2021 Jun 4;20:e20200034.
104. Giancesini S, Vagnoni E, Cavicchi C, Chi YW, Pagani A, Tessari M, Zamboni P, Menegatti E. Randomized controlled trial on occupational graduated compression clinical and cost-effectiveness. *Int Angiol*. 2023 Aug;42(4):344-351.
105. Xu Y, Wang W, Zhen K, Zhao J. Healthcare professionals' knowledge, attitudes, and practices regarding graduated compression stockings: a survey of China's big-data network. *BMC Health Serv Res*. 2020 Nov 25;20(1):1078.
106. Watkins WB. Compression garment sizing: challenges, issues, and a solution. *Plast Surg Nurs*. 2010 Apr-Jun;30(2):85-7;
107. Aronson JK, Heneghan C, Ferner RE. Medical Devices: Definition, Classification, and Regulatory Implications. *Drug Saf* 2020;43:83-93.
108. Rompoti N, Klode J, Dissemmond J. Traumatic leg ulcer caused by compression stockings due to good compliance but poor adherence. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Sep;14(9):946-7.
109. Rabe E, Partsch H, Morrison N, Meissner MH, Mosti G, Lattimer CR, Carpentier PH, Gaillard S, Jünger M, Urbanek T, Hafner J, Patel M, Wu S, Caprini J, Lurie F, Hirsch T. Risks and contraindications of medical compression treatment - A critical reappraisal. An international consensus statement. *Phlebology*. 2020 Aug;35(7):447-460.

110. Rother U, Grussler A, Griesbach C, Almasi-Sperling V, Lang W, Meyer A. Safety of medical compression stockings in patients with diabetes mellitus or peripheral arterial disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jun;8(1):e001316.
111. Bjork R, Ehmann S. S.T.R.I.D.E. Professional Guide to Compression Garment Selection for the Lower Extremity. *J Wound Care*. 2019 Jun 1;28(Sup6a):1-44
112. Carl HM, Walia G, Bello R, Clarke-Pearson E, Hassanein AH, Cho B, Pedreira R, Sacks JM. Systematic Review of the Surgical Treatment of Extremity Lymphedema. *J Reconstr Microsurg*. 2017 Jul;33(6):412-425.
113. Basta MN, Gao LL, Wu LC. Operative treatment of peripheral lymphedema: a systematic meta-analysis of the efficacy and safety of lymphovenous microsurgery and tissue transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Apr;133(4):905-913.
114. Mihara M, Hara H, Kawasaki Y, Mitsuhashi T, Orikasa H, Ando H, Naito M. Lymphatic venous anastomosis and complex decongestive therapy for lymphoedema: randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2024 Jan 3;111(1):znad372.
115. Maegawa J, Yabuki Y, Tomoeda H, Hosono M, Yasumura K. Outcomes of lymphaticovenous side-to-end anastomosis in peripheral lymphedema. *J Vasc Surg*. 2012 Mar;55(3):753-60.
116. Rosian K, Stanak M. Efficacy and safety assessment of lymphovenous anastomosis in patients with primary and secondary lymphoedema: A systematic review of prospective evidence. *Microsurgery*. 2019 Nov;39(8):763-772.
117. Kataru RP, Wisner I, Baik JE, Park HJ, Rehal S, Shin JY, Mehrara BJ. Fibrosis and secondary lymphedema: chicken or egg? *Transl Res*. 2019 Jul;209:68-76. doi: 10.1016/j.trsl.2019.04.001
118. Lentz R, Shin C, Bloom Z, Yamada K, Hong YK, Wong AK, Patel K. From Bench to Bedside: The Role of a Multidisciplinary Approach to Treating Patients with Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2021 Feb;19(1):11-16.
119. Gutknecht M, Herberger K, Klose K, Purwins S, Dietz D, Blome C, et al. Cost-of-illness of patients with lymphoedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1930–5.
120. Forner-Cordero I, Forner-Cordero A, Szolnoky G. Update in the management of lipedema. *Int Angiol* 2021;40:345-57.

121. Paling I, Macintyre L. Survey of lipoedema symptoms and experience with compression garments. *Br J Community Nurs* 2020;25:S17–22.
122. Amato, A.C.M.; Amato, J.L.S.; Benitti, D.A. *The Efficacy of Ketogenic Diets (Low Carbohydrate;High Fat) as a Potential Nutritional Intervention for Lipedema: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Nutrients* 2024, 16, 3276
123. Kruppa P, Georgiou I, Biermann N, Prantl L, Klein-Weigel P, Ghods M: *Lipedema—pathogenesis, diagnosis and treatment options.* *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 396–403
124. Baumgartner A, Hueppe M, Schmeller W: Long-term benefit of liposuction in patients with lipoedema: a follow-up study after an average of 4 and 8 years. *Br J Dermatol* 2016; 174: 1061–7.
125. Wollina U, Heinig B: Treatment of lipoedema by low-volume micro-cannular liposuction in tumescent anesthesia: results in 111 patients. *Dermatol Ther* 2019: e12820.
126. Fijany AJ, Ford AL, Assi PE, Hung YC, Montorfano L, Mubang RN, Karagoz H. Comparing the safety and effectiveness of different liposuction techniques for lipoedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2024 Oct;97:256-267.
127. Siems W, Grune T, Voss P, Brenke R. Anti-fibrosclerotic effects of shock wave therapy in lipoedema and cellulite. *Biofactors.* 2005;24(1-4):275-82.
128. Amato AC, Amato JL, Benitti D. Efficacy of Liposuction in the Treatment of Lipoedema: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2024 Feb 29;16(2):e55260.
129. Rahman E, Webb WR, Rao P, Yu N, Garcia PE, Ioannidis S, Philipp-Dormston WG, Sayed K, Rahman Z, Mosahebi A, Carruthers JDA. Generational Exploration on Aesthetic Medicine Products: Influence of Social Media, Reviews, and Brand Identity-GEMS Bond Survey. *Aesthetic Plast Surg.* 2024 Nov;48(21):4523-4533.
130. <https://www.theinsightpartners.com/reports/spider-vein-removal-treatment-market>
131. Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, Fowkes FG. Telangiectasia in the Edinburgh Vein Study: epidemiology and association with trunk varices and symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:719-24.
132. Schuller-Petrović S, Pavlović MD, Schuller S, Schuller-Lukic B, Adamic M. Telangiectasias resistant to sclerotherapy are commonly connected to a perforating vessel. *Phlebology.* 2013 Sep;28(6):320-3.

133. Mujadzic M, Ritter EF, Given KS. A Novel Approach for the Treatment of Spider Veins. *Aesthet Surg J*. 2015 Sep;35(7):NP221-9
134. Ramirez S, Cullen C, Ahdoot R, Scherz G. The Primacy of Ethics in Aesthetic Medicine: A Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024 Jun 25;12(6):e5935.
135. Pretorius J, Habash M, Ghobrial B, Alnajjar R, Ellanti P. Current Status and Advancements in Platelet-Rich Plasma Therapy. *Cureus*. 2023 Oct 17;15(10):e47176.
136. Conde Montero E: PRP in wound healing; in Alves R, Grimalt R (eds): *Clinical Indications and Treatment Protocols with Platelet-Rich Plasma in Dermatology*. Barcelona, Ediciones Mayo, 2016, pp 59–72.
137. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M: The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res* 2006;17: 212–219
138. Raposio E, Bertozzi N, Bonomini S, Bernuzzi G, Formentini A, Grignaffini E, Pio Grieco M. Adipose-derived Stem Cells Added to Platelet-rich Plasma for Chronic Skin Ulcer Therapy. *Wounds*. 2016 Apr;28(4):126-31.
139. Escamilla Cardeñosa M, Domínguez-Maldonado G, Córdoba-Fernández A. Efficacy and safety of the use of platelet-rich plasma to manage venous ulcers. *J Tissue Viability*. 2017 May;26(2):138-143.
140. Burgos-Alonso N, Lobato I, Hernández I, Sebastian KS, Rodríguez B, March AG, Perez-Salvador A, Arce V, Garcia-Alvarez A, Gomez-Fernandez MC, Grandes G, Andia I. Autologous platelet-rich plasma in the treatment of venous leg ulcers in primary care: a randomised controlled, pilot study. *J Wound Care*. 2018 Jun 1;27(Sup6):S20-S24.
141. Moneib HA, Youssef SS, Aly DG, Rizk MA, Abdelhakeem YI. Autologous platelet-rich plasma versus conventional therapy for the treatment of chronic venous leg ulcers: A comparative study. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Jun;17(3):495-501.
142. Elgarhy LH, El-Ashmawy AA, Bedeer AE, Al-Bahnasy AM. Evaluation of safety and efficacy of autologous topical platelet gel vs platelet rich plasma injection in the treatment of venous leg ulcers: A randomized case control study. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e13897.
143. Helmy Y, Farouk N, Ali Dahy A, Abu-ElSoud A, Fouad Khattab R, Elshahat Mohammed S, Abdullbary Gad L, Altramsy A, Hussein E, Farahat A. Objective assessment of Platelet-Rich Plasma

- (PRP) potentiality in the treatment of Chronic leg Ulcer: RCT on 80 patients with Venous ulcer. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Oct;20(10):3257-3263.
144. Pires BMFB, Baptista de Oliveira BGR, Bokehi LC, Luiz RR, Carvalho BTF, Santana RF, Alfradique de Souza P, Renato de Paula G, Teixeira LA. Clinical and Microbiological Outcomes Associated With Use of Platelet-Rich Plasma in Chronic Venous Leg Uclers: A Randomized Controlled Trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2021 Jul-Aug 01;48(4):292-299.
145. Oliveira BGRB, Carvalho MR, Ribeiro APL. Cost and effectiveness of Platelet Rich Plasma in the healing of varicose ulcer: Meta-analysis. *Rev Bras Enferm*. 2020 Jun 24;73(4):e20180981.
146. Davies HO, Popplewell M, Singhal R, Smith N, Bradbury AW. Obesity and lower limb venous disease - The epidemic of phlebesity. *Phlebology* 2017;32:227-33
147. Khan N, Huayllani MT, Lu X, Boczar D, Cinotto G, Avila FR, et al. Effects of diet-induced obesity in the development of lymphedema in the animal model: A literature review. *Obes Res Clin Pract* 2022;16:197-205.
148. Nanavati R, Jasinski P, Adrahtas D, Gasparis A, Labropoulos N. Correlation between pelvic congestion syndrome and body mass index. *J Vasc Surg* 2018;67:536-41.
149. Lundanes J, Sandnes F, Gjeilo KH, Hansson P, Salater S, Martins C, Nymo S. Effect of a low-carbohydrate diet on pain and quality of life in female patients with lipedema: a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2024 Jun;32(6):1071-1082.
150. Amato ACM, Amato JLS, Benitti DA. The Efficacy of Ketogenic Diets (Low Carbohydrate; High Fat) as a Potential Nutritional Intervention for Lipedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2024 Sep 27;16(19):3276.
151. Lee AJ, Evans CJ, Hau CM, Fowkes FG. Fiber intake, constipation, and risk of varicose veins in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Clin Epidemiol*. 2001 Apr;54(4):423-9.
152. Tsai CK, Nfor ON, Tantoh DM, Lu WY, Liaw YP. The association between vegetarian diet and varicose veins might be more prominent in men than in women. *Front Nutr*. 2023 Jun 1;10:1046158.
153. Mattiuzzi C, Cervellin G, Franchini M, Lippi G. Fish Intake and Venous Thromboembolism: A Systematic Literature Review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016 May;22(4):309-13.

154. Roberge G, Samson C, Le Gal G, Calabrino A. Prolonged Fasting as a Cause of Deep Vein Thrombosis: A Case Report. *TH Open*. 2023 Apr 20;7(2):e94-e96.
155. Tsoupras A, Lordan R, Zabetakis I. Thrombosis and COVID-19: The Potential Role of Nutrition. *Front Nutr* 2020;7:583080.
156. Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(10):e2895.
157. Melet JJ. La place de l'alimentation parmi les facteurs de risque des maladies veineuses [The importance of nutrition among the risk factors in varicose veins]. *Phlebologie*. 1981 Jul-Sep;34(3):469-88.
158. Haughey L, Barbul A. Nutrition and Lower Extremity Ulcers: causality and/or Treatment. *Int J Low Extrem Wounds* 2017;16:238-43.
159. Forster M, Veerman JL, Barendregt JJ, Vos T. Cost-effectiveness of diet and exercise interventions to reduce overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Aug;35(8):1071-8.
160. Miller JD, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA. Skeletal muscle pump versus respiratory muscle pump: modulation of venous return from the locomotor limb in humans. *J Physiol*. 2005 Mar 15;563(Pt 3):925-43
161. Uhl JF, Gillot C. Anatomy of the veno-muscular pumps of the lower limb. *Phlebology*. 2015 Apr;30(3):180-93.
162. White JV, Katz ML, Cisek P, Kreithen J. Venous outflow of the leg: anatomy and physiologic mechanism of the plantar venous plexus. *J Vasc Surg*. 1996 Nov;24(5):819-24.
163. Uhl JF, Chahim M, Allaert FA. Static foot disorders: a major risk factor for chronic venous disease? *Phlebology* 2012;27:13-8.
164. Kim TI, Forbang NI, Criqui MH, Allison MA. Association of foot and ankle characteristics with progression of venous disease. *Vasc Med*. 2015 Apr;20(2):105-11.
165. Back TL, Padberg FT Jr, Araki CT, Thompson PN, Hobson RW 2nd. Limited range of motion is a significant factor in venous ulceration. *J Vasc Surg*. 1995 Nov;22(5):519-23.

166. Chen J, Guo L, Li S, Shi Y. Efficacy and safety of postural intervention on prevention of deep venous thrombosis of lower extremity in postpartum women with pregnancy-induced hypertension: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 26;100(12):e24959.
167. Araki CT, Back TL, Padberg FT, Thompson PN, Jamil Z, Lee BC, Duran WN, Hobson RW 2nd. The significance of calf muscle pump function in venous ulceration. *J Vasc Surg*. 1994 Dec;20(6):872-7.
168. Giancesini S, Tessari M, Bacciglieri P, Malagoni AM, Menegatti E, Occhionorelli S, Basaglia N, Zamboni P. A specifically designed aquatic exercise protocol to reduce chronic lower limb edema. *Phlebology*. 2017 Oct;32(9):594-600.
169. de Moraes Silva MA, Nakano LC, Cisneros LL, Miranda F Jr. Balneotherapy for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Aug 26;8(8):CD013085. doi: 10.1002/14651858.CD013085.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jan 9;1:CD013085
170. Menegatti E, Pagani A, Avruscio G, Mucignat M, Giancesini S. The Effects of Thermal Water Physical Exercise in Patients with Lower Limb Chronic Venous Insufficiency Monitored by Bioimpedance Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Oct 31;10(11):889.
171. Menegatti E, Masiero S, Zamboni P, Avruscio G, Tessari M, Pagani A, Giancesini S. Randomized controlled trial on Dryland And Thermal Aquatic standardized exercise protocol for chronic venous disease (DATA study). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Sep;9(5):1226-1234.e2
172. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2015.
173. Valkenhoef G van, Kuiper J. *gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods*. 2023.
174. Baggio G, Corsini A, Floreani A, et al. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Apr;51(4):713-27.
175. Schiebinger L. Scientific research must take gender into account. *Nature*. 2014 Mar 6;507(7490):9.
176. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, De Vries GJ, Epperson CN, Govindan R, Klein SL, Lonardo A, Maki PM, McCullough LD, Regitz-Zagrosek V, Regensteiner JG, Rubin JB, Sandberg K, Suzuki A. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):565-582. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31561-0

177. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; Oct 17;396(10258):1204-1222
178. O'Neil A, Scovelle AJ, Milner AJ, Kavanagh A. Gender/Sex as a Social Determinant of Cardiovascular Risk. *Circulation* 2018; Feb 20;137(8):854-864
179. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
180. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet*. 2005; Mar 19-25;365(9464):1099-104
181. <https://www.knowledge-action-portal.com/en/content/message-medical-science-sex-and-gender-equity-0>
182. Vuylsteke ME, Colman R, Thomis S, Guillaume G, Degrande E, Staelens I. The influence of age and gender on venous symptomatology. An epidemiological survey in Belgium and Luxembourg. *Phlebology*. 2016 Jun;31(5):325-33.
183. Moores L, Bilello KL, Murin S. Sex and gender issues and venous thromboembolism. *Clin Chest Med*. 2004 Jun;25(2):281-97.
184. He M, Ye J, Zheng W, Qiao P, Gu H, Qin W, He X. The impact of gender differences on the clinical characteristics of critically ill patients with venous thromboembolism: A retrospective, observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jun 14;103(24):e38423.
185. Bunderen CCV, Leentjens J, Middeldorp S. Transgender Medicine and Risk of Venous Thromboembolism. *Hamostaseologie*. 2022 Oct;42(5):301-307.
186. Szymanski J, Jakiel G, Slabuszewska-Jozwiak A. Pelvic venous insufficiency - an often-forgotten cause of chronic pelvic pain. *Ginekol Pol*. 2020;91(11):704-708.
187. Tang XL, Chen HL, Zhao FF. Meta-analytic approaches to determine gender differences for delayed healing in venous leg ulcers. *Phlebology*. 2016 Dec;31(10):744-752.
188. Morfoisse F, Zamora A, Marchaud E, Nougue M, Diallo LH, David F, Roussel E, Lacazette E, Prats AC, Tatin F, Garmy-Susini B. Sex Hormones in Lymphedema. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 30;13(3):530.
189. Warrilow M. Lipoedema: a neglected area of women's health. *Br J Community Nurs*. 2023 Apr 1;28(Sup4):S16-S24

190. Markowitz DM. Gender and ethnicity bias in medicine: a text analysis of 1.8 million critical care records. *PNAS Nexus*. 2022 Aug 18;1(4):pgac157.
191. O'Banion LA, Ozsvath K, Cutler B, Kiguchi M. A review of the current literature of ethnic, gender, and socioeconomic disparities in venous disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023 Jul;11(4):682-687.
192. Baughman DJ, Botros PA, Waheed A. Technology in Medicine: Telemedicine. *FP Essent*. 2024 Feb;537:14-20.
193. Gaddi AV, Lugaresi ML: Telemedicine: a unique, univocal, and shared definition for everyone *Art Int Surg* 2024;4:37-43 DOI: 10.20517/ais.2024.03
194. Tangianu F, Para O, Capello F. Covid-19 in Clinical Practice: lesson learned and future perspectives. Springer textbook 2021;229-263.
195. Dhunnoo P, Kemp B, McGuigan K, Meskó B, O'Rourke V, McCann M. Evaluation of Telemedicine Consultations Using Health Outcomes and User Attitudes and Experiences: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2024 Jul 9;26:e53266.
196. Nobili M, Raguseo D, Setola R. Cybersecurity Analysis of a Telemedicine Platform. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(2).
197. Leone E, Eddison N, Healy A, Royse C, Chockalingam N. Exploration of implementation, financial and technical considerations within allied health professional (AHP) telehealth consultation guidance: a scoping review including UK. AHP professional bodies' guidance. *BMJ Open*. Dec 27, 2021;11(12):e055823.
198. Bashshur RL, Bashshur MJ, Krupinski EA. Telemedicine, Precision Medicine, and Regionalization. *Telemed J E Health*. 2022 May;28(5):599-601.
199. Li Y, Gao J, Zheng X, Nie G, Qin J, Wang H, et al. Diagnostic Prediction of portal vein thrombosis in chronic cirrhosis patients using data-driven precision medicine model. *Briefings in bioinformatics*. 2023;25(1).
200. Seyerle AA, Laurie CA, Coombes BJ, Jain D, Conomos MP, Brody J, et al. Whole Genome Analysis of Venous Thromboembolism: the Trans-Omics for Precision Medicine Program. *Circ Genom Precis Med*. 2023;16(2):e003532.

201. Abou Ali AN, Abdul Malak OM, Hafeez MS, et al. Improved outpatient medical visit compliance with sociodemographic discrepancies in vascular telehealth evaluations. *J Vasc Surg.* 2023 Apr;77(4):1238-1244.
202. Kavousi Y, Al-Adas Z, Crutchfield JM, Karamanos E, Swanson C, Lin JC. Early clinical experience using telemedicine for the management of patients with varicose vein disease. *J Telemed Telecare.* 2019 Jan;25(1):54-58.
203. Lin JC, McLaughlin D, Zurawski D, Kennedy N, Kabbani L. Comparison of virtual visit versus traditional clinic for management of varicose veins. *J Telemed Telecare.* 2020 Jan-Feb;26(1-2):100-104.
204. Keller K, Göbel S, Ten Cate V, Panova-Noeva M, Eggebrecht L, Nagler M, Coldewey M, Foebel M, Bickel C, Lauterbach M, Espinola-Klein C, Lackner KJ, Cate HT, Münzel T, Wild PS, H Prochaska J. Telemedicine-Based Specialized Care Improves the Outcome of Anticoagulated Individuals with Venous Thromboembolism-Results from the thrombEVAL Study. *J Clin Med.* 2020 Oct 13;9(10):3281.
205. Iyengar KP, Jain VK, Soni M, Hakim Z. Virtual risk assessment pathway for deep venous thrombosis: a preliminary model. *Postgrad Med J.* 2022 Jan;98(1155):24-28.
206. Bolton L. Telemedicine Improves Chronic Ulcer Outcomes. *Wounds.* 2019 Apr;31(4):114-116.
207. Noble-Jones R, Thomas MJ, Lawrence P, Pike C. Guidelines for managing people with lymphoedema remotely: a post-COVID-19 response document. *Br J Nurs.* 2021 Feb 25;30(4):218-225.
208. De Micco F, Fineschi V, Banfi G, Frati P, Oliva A, Travaini GV, Picozzi M, Curcio G, Pecchia L, Petitti T, Alloni R, Rosati E, De Benedictis A, Tambone V. From COVID-19 Pandemic to Patient Safety: A New "Spring" for Telemedicine or a Boomerang Effect? *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 15;9:901788.