

MARCATORI DI RISCHIO

FATTORI DI RISCHIO PER IL TROMBOEMBOLISMO VENOSO: DALL'EPIDEMIOLOGIA ALLA FISIOPATOLOGIA

Venous thromboembolism: epidemiology, risk factors and pathophysiology

**DANILO MENICHELLI^{1,2}, GIOVANNI FRANCHINO¹, VITO MARIA CORMACI¹,
SILVIA MARUCCI¹, FRANCESCO DEL SOLE¹, ALESSANDRO CAPOZZA¹,
ALESSIA FALLARINO¹, CHIARA CORSO¹, EMANUELE VALERIANI²,
PASQUALE PIGNATELLI¹, DANIELE PASTORI¹**

¹Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari,
Sapienza Università di Roma;

²Dipartimento di Chirurgia generale e specialistica Paride Stefanini, Sapienza Università di Roma

SUMMARY

Venous thromboembolism (VTE) is the third most common cause of death worldwide. The incidence of VTE varies according to different countries, ranging from 1-2 per 1000 person-years in Western Countries, while it is lower in Eastern Countries (<1 per 1000 person-years). Many risk factors have been identified in patients developing VTE, but the relative contribution of each risk factor to thrombotic risk, as well as pathogenetic mechanisms, have not been fully described. Herewith, we provide a comprehensive review of the most common risk factors for VTE, including male sex, diabetes, obesity, smoking, genetic mutations, hormonal therapy, long-haul flight, residual venous thrombosis, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, trauma and fractures, pregnancy, immobilization, antiphospholipid syndrome, surgery and cancer. Regarding the latter, the incidence of VTE seems highest in pancreatic, liver and non-small cells lung cancer (>70 per 1.000 person-years) and lowest in breast, melanoma and prostate cancer (<20 per 1.000 person-years). In this comprehensive review, we summarized the prevalence of different risk factors for VTE and the potential molecular mechanisms/pathogenetic mediators leading to VTE.

Key words: COVID19, antiphospholipid syndrome, cancer, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, thrombophilia, venous thromboembolism.

Indirizzo per la corrispondenza

Daniele Pastori
Dipartimento di Scienze Cliniche, Interne,
Anestesiologiche e Cardiovascolari,
Sapienza Università di Roma, Italia
Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma
E-mail: daniele.pastori@uniroma1.it

Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV), che include la Trombosi Venosa Profonda (TVP) e/o l'Embolia Polmonare (EP), ha importanti ripercussioni sulla spesa sanita-

Bullet Points

- Meccanismi generali del tromboembolismo venoso
- Sesso maschile
- Diabete Mellito
- Abitudine tabagica
- Obesità
- Mutazione del Fattore V Leiden, Protrombina G20210A, Mutazione PAI-1
- Contraccettivi orali e terapia ormonale sostitutiva
- Neoplasie
- Voli di lunga durata
- Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi
- Trombosi venosa residua
- Infezione da SARS-CoV-2
- Traumi, fratture e immobilizzazione
- Chirurgia maggiore e minore
- Gravidanza

ria globale e rappresenta la terza causa di morte al mondo (1).

L'incidenza del TEV in uno studio sulla popolazione generale in Norvegia è stata

stimata intorno all'1,43 per 1.000 persone/anno; per la TVP si attestava allo 0,93 per 1.000 persone/anno, per l'EP era 0,50 per 1.000 persone/anno (2). L'incidenza stimata del TEV in base alle diverse nazionalità e regioni è riportata in *Tabella 1*.

Durante l'ultimo decennio si è assistito ad un miglioramento della gestione diagnostica e che ha portato ad una riduzione lineare dell'incidenza e della mortalità legate al TEV da 12,8 a 6,5 per 100.000 persone, senza differenze di genere (3).

In Europa, i costi per la sanità pubblica attribuibili alle ospedalizzazioni correlate al TEV sono stimati tra i 1,5-2,2 miliardi di euro l'anno (4) e tra i 7 e i 10 miliardi di dollari negli Stati Uniti con una spesa media di 12.000-14.000 dollari nel primo anno nei pazienti che sopravvivono ad un evento di TEV (3, 5).

Nonostante un certo numero di eventi TEV si verificano in assenza di cause apparenti (i cosiddetti TEV "non provocati" o "idiopatici"), la maggior parte dei TEV pre-

Tabella 1 - Incidenza (per 1000 persone/anno) di tromboembolismo venoso in base a diverse regioni e nazionalità.

Regione	Incidenza di TEV	Incidenza di TVP	Incidenza di EP
Norvegia (2)	1,43	0,93	0,50
Italia	-	-	0,19
Francia	1,83	1,24	0,60
Spagna (152)	0,036	-	0,15
Germania	-	-	-
Regno Unito (152)	0,75	0,40	0,34
Danimarca (153)	1,15	0,65	0,51
Stati Uniti d'America (154)	1,17	0,48	0,69
Canada (155)	1,22	0,78	0,45
Australia (152)	0,83	0,52	0,31
Taiwan (152)	0,16	-	-
Hong Kong (152)	0,08	0,17	0,04
Corea (152)	0,14	0,05	0,07
Argentina (152)	1,65	1,30	0,69

EP: embolia polmonare, TEV: tromboembolismo venoso, TVP: trombosi venosa profonda.

senta uno o più fattori di rischio identificabili che potrebbero causare o facilitare la sua insorgenza. Questi comprendono sia fattori correlati a caratteristiche specifiche del paziente, di solito non modificabili, così come condizioni acute, di solito transitorie (6). Inoltre, ci sono dati che suggeriscono che il rischio di TEV aumenti in maniera direttamente proporzionale all'aumentare del numero di fattori di rischio predisponenti presenti nel soggetto (6). Tuttavia, non tutti i fattori di rischio identificati conferiscono lo stesso rischio per lo sviluppo di TEV. Pertanto, sono stati classificati dalla Società Europea di Cardiologia (ESC), in collaborazione con la European Respiratory Society (ERS) (7), in minori (con Odds Ratio [OR] <2), intermedi (con OR 2-9), e maggiori (OR >9). Mentre i fattori di rischio maggiori, come la chirurgia maggiore, il traumatismo e la frattura di femore sono in genere attivamente ricercati dai medici che ricorrono quindi ad una efficace profilassi per l'insorgenza del TEV, la presenza di fattori di rischio intermedi e minori è spesso misconosciuta (Tabella 2). Inoltre, l'esatto rischio nei pazienti che presentano contemporaneamente più di un fattore di rischio minore/moderato, non è ancora stato stabilito. Molti modelli per la stratificazione del rischio sono stati proposti per venire in aiuto al giudizio clinico ma non si è ancora raggiunto un consensus per quanto riguarda quello più adatto. Ad esempio, nei pazienti ricoverati nei reparti di medicina, gli score più utilizzati sono il Caprini, il Padua e l'IMPROVE (8). Inoltre, il Khorana, il Vienna, il PROTECHT e il CONKO potrebbero essere utilizzati per predire il rischio di TEV nei pazienti con cancro (9). Ad ogni modo, non tutti gli score sopra citati hanno ricevuto una validazione convincente tale da essere raccomandati nella pratica clinica.

L'obiettivo di questa review comprensiva narrativa è quello di fornire una panoramica sull'epidemiologia dei vecchi e nuovi fattori di rischio per il TEV considerando

Tabella 2 - Fattori di rischio per tromboembolismo venoso.

Fattori di rischio minori
Allettamento >3 giorni/viaggio prolungato
Fattori di rischio cardiovascolare (Diabete mellito/ipertensione arteriosa/obesità)
Età avanzata
Chirurgia minore
Gravidanza/puerperio
Vene varicose
Fattori di rischio moderato
Chirurgia del ginocchio in artroscopia
Patologie autoimmuni (Sindrome di Sjogren, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, vasculiti, sclerosi sistemica)
Emotrasfusioni/Farmaci eritropoietici
Accesso venoso centrale/cateteri e guide intravenosi
Scompenso cardiaco cronico/insufficienza respiratoria
Terapia ormono-sostitutiva/Fecondazione <i>in vitro</i> /terapia anticoncezionale orale
Infezioni (in particolare polmoniti, infezioni urinarie e HIV)
Malattie infiammatorie croniche intestinali
Cancro (rischio maggiore in presenza di metastasi)/chemioterapia
Ictus con paralisi
Trombosi venosa superficiale
Trombofilia
Fattori di rischio severi
Frattura di arto inferiore/ sostituzione di anca e ginocchio/lesione del midollo spinale
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco, fibrillazione atriale/flutter atriale o infarto del miocardio (nei 3 mesi precedenti)
Trauma maggiori
Precedenti trombosi venose
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Trombofilia (omozigosi del Fattore V di Leiden o della protrombina 20210, deficit di antitrombina, trombofilia combinata)
Fattori di rischio dubbi
Trombofilia (eterozigosi del Fattore V di Leiden o protrombina 20210, mutazione del PAI-1, deficit di Proteina C e S)
Sesso maschile
Abitudine tabagica
Miopatie

PAI-1: inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1.

gli avanzamenti nel campo della trombosi dovuti soprattutto agli studi sul cancro, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) e, più recentemente al COVID-19. Inoltre, ulteriore obiettivo è quello di descrivere i meccanismi fisiopatologici attraverso i quali ogni fattore di rischio contribuisce all'insorgenza del TEV.

Meccanismi generali del tromboembolismo venoso (TEV)

Il TEV è caratterizzato dalla presenza di trombi che si possono sviluppare virtual-

mente in ogni distretto venoso. I trombi venosi sono riscontrati più frequentemente in corrispondenza degli arti inferiori a livello di tasche valvolari e dei seni dilatati; questi sono composti da strutture laminari formate da piastrine, globuli rossi, leucociti e fibrina. Nella prima fase della crescita del trombo, le componenti non sono strettamente aderenti all'endotelio e ciò può portare allo sviluppo di EP.

La Triade di Virchow ha storicamente rappresentato un metodo semplice per riassumere la fisiopatologia del TEV; essa include stasi venosa, stato di ipercoagulabilità e

Tabella 3 - Patogenesi dei fattori di rischio per tromboembolismo venoso.

Fattore di rischio	Stasi	Disfunzione/ danno vascolare	Ipercoagu- labilità	Attivazione dell'immunità innata/aumento dei mediatori dell'infiammazione	Trombocitosi
Invecchiamento	-	+	+	+	-
Inserimento di catetere venoso	-	+	-	-	-
Terapia ormonale/ contraccettivi orali	-	-	+	-	-
Trauma	+	+	-	+	-
Chirurgia	+	-	-	+	-
Prolungato allettamento/ immobilizzazione	+	-	-	-	-
Volo aereo prolungato	+	-	-	-	-
Diabete	-	+	+	-	-
Obesità	+	-	+	-	+
Fumo di sigaretta	-	-	+	+	+
Infezione da Sars- CoV-2	-	+	-	+	-
Infezione/sepsi	-	+	-	+ (anche immunità acquisita)	-
Patologie infiammatorie	-	-	-	+ (anche immunità acquisita)	-
Neoplasie	-	+	-	+	+
Chemioterapia	-	+	-	+	-
Trombofilia genetica ed acquisita	-	-	+	-	-

disfunzione/danno endoteliale. Questa rappresentazione schematica è tutt'oggi valida e i fattori di rischio di TEV più comunemente identificati sono in un modo o nell'altro correlati ad uno o più fattori rappresentati nella Triade di Virchow. Nella *Tabella 3* sono riassunti i meccanismi d'azione dei fattori di rischio per TEV. Nonostante questo, il TEV ricorrente è spesso idiopatico in assenza di fattori di rischio identificabili. La patogenesi del TEV è complessa e sono stati investigati meccanismi fisiopatologici quali il danno endoteliale, il ruolo dei macrofagi, dei globuli rossi e delle piastrine.

Il primo insulto nella patogenesi del TEV è rappresentato dal danno all'endotelio venoso causato da infiammazione locale/sistemica o ipossia. Una parete venosa intatta esprime molecole che esplicano effetti anticoagulanti come la trombomodulina, il recettore endoteliale per la proteina C,

gli inibitori del pathway del fattore tissutale (FT) e i proteoglicani simil-eparinici; al contrario, essa promuove la vasodilatazione ed inibisce l'aggregazione piastrinica mediante le ectonucleotidasi (10, 11), il CD39/NTPDasi1, l'ossido nitrico (NO) e le prostaciline. D'altra parte, un endotelio danneggiato porta alla riduzione dell'espressione dei processi anticoagulanti sovramenzionati e all'iperespressione di proteine protrombotiche quali il fattore tissutale e molecole di adesione come la P-selectina, l'E-selectina e il fattore di Von Willebrand (vWF) che intrappolano i leucociti e le piastrine (*Figura 1*). L'espressione di queste molecole protrombotiche sembra aumentare in condizioni di stasi venosa (12, 13).

In seguito, le piastrine e i globuli bianchi si legano al vWF e alle P- ed E-selectine; i globuli bianchi cominciano ad esprimere FT che scatena la cascata coagulativa

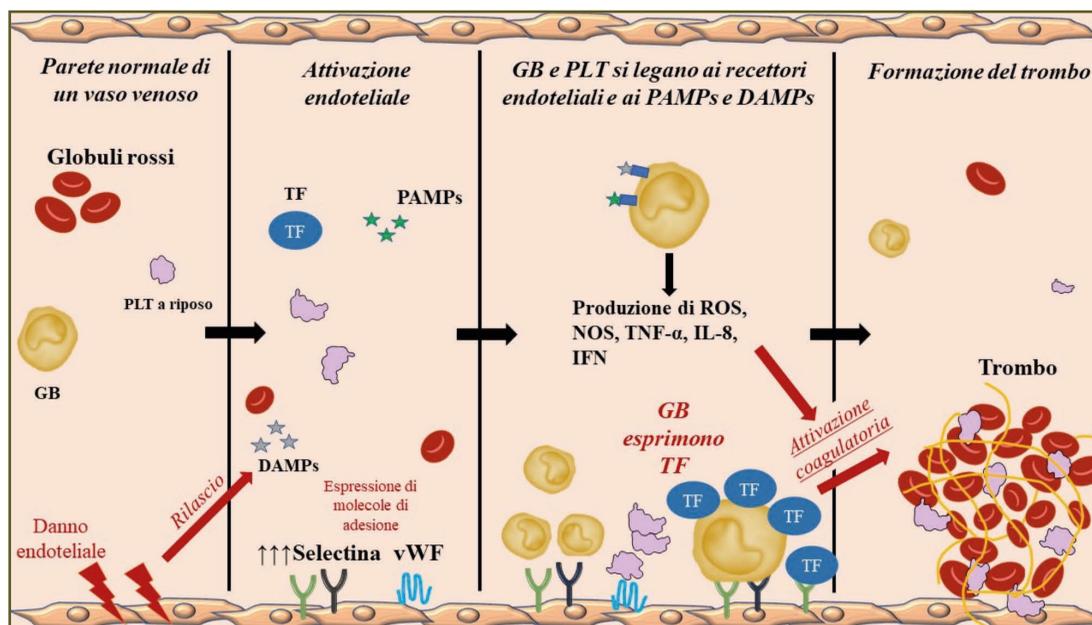


Figura 1 - Riepilogo dei meccanismi generali di trombosi venosa.

DAMPs: *pattern molecolari associati a danno*, GB: *globuli bianchi*, IL: *interleuchina*, NOS: *specie reattive dell'ossido nitrico*, PAMPs: *pattern molecolari associati a patogeni*, PLT: *piastrine*, ROS: *specie reattive dell'ossigeno*, TNF: *fattore di necrosi tissutale*, TF: *fattore tissutale*, vWF: *fattore di Von Willebrand*.

(13, 14). In aggiunta, tra i globuli bianchi, i neutrofili polimorfonucleati rilasciano le trappole extracellulari neutrofile (NETs). Queste sono costituite da acidi desossiribonucleici extracellulari, istoni e proteine microbicide dei neutrofili e potrebbero contribuire alla struttura per la formazione del trombo (14, 15), inducendo l'adesione e l'attivazione piastrinica mantenendo la stabilità del trombo assieme al fibrinogeno e al vWF (16).

Diversi fattori modulano l'attivazione piastrinica, tra questi, l'infiammazione e il danno tissutale (17); le piastrine esprimono toll-like receptors (TLRs) intracellulari e di membrana che si legano ai Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) e ai Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) dando luogo all'attivazione piastrinica. I PAMPs e i DAMPs vengono riconosciuti anche dai TLRs espressi da varie altre cellule immunitarie (18-20). A seguito del legame dei PAMPs e dei DAMPs con le cellule dell'immunità, queste ultime generano specie reattive dell'ossigeno (ROS), "NOS" e producono citochine come TNFalfa, IL-8 e INF (*Figura 1*) (20, 21).

Il legame delle piastrine al vWF e quello dei globuli bianchi alle P-selectine e E-selectine portano da una parte all'attivazione e aggregazione piastrinica e dall'altra alla produzione di FT. In particolare, l'incremento della produzione di FT porta all'attivazione della via estrinseca della coagulazione con la generazione di fibrina e intrappolamento di eritrociti e piastrine determinando la formazione di un trombo ricco in eritrociti.

Fattori di rischio per il tromboembolismo venoso

Sesso maschile

Evidenze sempre maggiori suggeriscono che il sesso maschile rappresenta un

fattore di rischio per TEV. In uno studio di Baglin et. al. la ricorrenza di TEV a seguito di un primo evento non provocato era del 25,7% negli uomini e dell'11,7% nelle donne a seguito di un follow-up di due anni (2). Analoghe differenze tra i due sessi sono state osservate da Kyrle et al. che hanno registrato tassi di ricorrenza rispettivamente del 20% e del 6% in 26 mesi di follow-up per il sesso maschile con un rischio relativo (RR) corretto per età di 3,6 (23). A cinque anni la probabilità di ricorrenza raggiungeva il 30,7% tra gli uomini rispetto all'8,5% tra le donne ($p < 0,001$) (23). I risultati dallo studio PROLONG hanno mostrato che la ricorrenza di TEV era maggiore negli uomini che nelle donne (7,4% *vs* 4,3% pazienti/anno, Hazard Ratio (HR): 1,7, $p = 0,027$) (15).

Una metanalisi che comprendeva sette studi prospettici con 2554 pazienti con un primo episodio di TEV ha mostrato che la ricorrenza ad un anno era più alta negli uomini che nelle donne (9,5% *vs* 5,3%) così come quella a tre anni (11,3% *vs* 7,3%) (16). Il rischio di un primo evento TEV non provocato era più alto negli uomini (HR 2,2, intervallo di confidenza 95% [95%IC], 1,7-2,8); ciò è risultato vero anche dopo correzione per la terapia ormonale sostitutiva (HR 1,8; 95%IC, 1,4-2,5) (16). Ad ogni modo il rischio di TEV "provocato" a seguito di un fattore di rischio maggiore era simile fra uomini e donne. In particolare, tra le donne il rischio di TEV ricorrente era inferiore se l'evento iniziale era correlato a cause ormonali rispetto a quelle senza esposizione ormonale (HR 0,5, 95%IC, 0,3-0,8) (16).

Un'analisi di quattro corti europee (studio CARROT, CVTE, AUREC e lo studio LETS follow-up) che includevano un totale di 2.185 pazienti con un primo episodio di TEV (1.043 uomini e 1.142 donne) mostrava che gli uomini avevano un rischio 2,8

volte maggiore di ricorrenza rispetto alle donne (17). Questo rischio, negli uomini, era aumentato di 5,2 volte e 2,3 rispettivamente, in confronto alle donne con e senza fattori di rischio ormonali (17).

Olié et al. hanno suggerito che i fattori di rischio per ricorrenza di TEV possano differire tra i maschi e le femmine: la mutazione per il fattore V di Leiden era un fattore di rischio per TEV nei pazienti maschi (HR 3,5, 95%IC, 1,5-8,1), mentre nelle femmine i tassi di ricorrenza di TEV sembravano maggiormente correlati all'età del primo evento (HR 1,3, 95%IC, 1,1-1,5) e all'obesità (HR 2,5, 95%IC, 1,1-5,5) (18). Un modulatore del rischio potrebbe essere rappresentato dall'invecchiamento. In uno studio, l'incidenza della TVP risultava costante negli uomini in tutte le fasce di età mentre era inferiore nelle donne con meno di 55 anni e aumentava in quelle con più di 60 anni (19).

In uno studio recente che includeva 13.932 uomini con TEV, quelli con meno di 50 anni e più di 50 anni ma senza fattori di rischio avevano un rischio di ricorrenza del 10% a due anni (20). Per gli uomini con fattori di rischio e meno di 50 anni il rischio di ricorrenza si attestava dal 6% (chirurgia maggiore) e al 16% (storia di neoplasie), mentre in quelli con più di 50 anni, dal 7% (chirurgia maggiore) al 12% (cardiopatía ischemica, BPCO e IRC) (20).

Diabete Mellito

Dalla maggior parte degli studi epidemiologici emerge un incrementato rischio di TEV nei pazienti diabetici. Una metanalisi con 803.627.121 partecipanti e 10.429.227 pazienti affetti da TEV ha mostrato che il diabete era associato ad un aumentato rischio di TEV (HR, 1,35; 95%IC, 1,17-1,55) (21). Inoltre, i pazienti diabetici che sviluppavano TEV erano maggiormente proni allo sviluppo di complicanze clini-

che durante il decorso della malattia e a ricorrenza di TVP (14,9% vs 10,7%) e di complicanze emorragiche a lungo termine (16,4% vs 11,7%) (24). A dispetto delle evidenze, è ancora poco chiaro se un controllo glicemico sub-ottimale possa giocare un ruolo nell'incrementato rischio di TEV. In uno studio caso-controllo effettuato su 188 pazienti con TEV e 370 soggetti di controllo, livelli di glucosio maggiori alla presentazione erano associati con TEV (25). In questo studio, rispetto al primo quartile (glicemia <5,3 mmol/L), il terzo (5,7-6,6 mmol/L) ed il quarto quartile (>6,6 mmol/L) erano associati ad un aumentato rischio di TVP (OR 2,04, 95%IC, 1,15-3,62 and OR 2,21, 95%IC, 1,20-4,05, rispettivamente) (25). I risultati dello studio "Atherosclerosis Risk in Communities" (ARIC) effettuato su 12.298 pazienti hanno dimostrato che i livelli di HbA1c non erano associati con il TEV (26). Risultati simili sono stati riscontrati nello studio prospettico di coorte SWITCO 65+ (Swiss Cohort of Elderly Patients with Venous Thromboembolism), che ha arruolato 888 pazienti anziani con TEV acuto (27). D'altra parte, uno studio caso-controllo eseguito su 2.653 pazienti con TEV e 10.612 casi controllo ha dimostrato che le pazienti diabetiche con HbA1c >7% potrebbero avere un rischio lievemente aumentato di TEV rispetto a quelle con valori di HbA1c compresi tra 6,5-7,0% (28). Alla luce di questi risultati discordanti ci si è chiesti se l'incremento del rischio di TEV associato al diabete possa risultare dalla presenza di fattori confondenti, quali comorbidità concomitanti, piuttosto che dal diabete stesso (29). Effettivamente, patologie cardio-metaboliche concomitanti possono contribuire allo stato di ipercoagulabilità e di disfunzione endoteliale descritto nei pazienti diabetici, come ridotti livelli di Proteina C e aumentati livelli di FT, fibrinogeno e dei fattori della coa-

golazione (VII, VIII e XIII) (30, 31). Un recente studio ha rilevato un incremento nella produzione di trombina insieme ad un più alto numero di molecole circolanti con caratteristiche protrombotiche nel plasma dei pazienti diabetici di tipo II (32).

Abitudine tabagica

Il fumo è un fattore di rischio riconosciuto per le patologie arteriosclerotiche, quali coronaropatia, ischemia cerebrale e arteriopatia periferica, ma la sua associazione con il TEV non è altrettanto dimostrata. In una metanalisi che includeva soggetti senza storia di patologie cardiovascolari o TEV, il fumo attivo era associato con un rischio aumentato di TEV (HR 1,38 95%IC, 1,20-1,58) (1), anche dopo aver escluso i pazienti con neoplasia (33). Questo risultato è in contrasto con studi precedenti che correlavano il rischio di TEV ad un aumento del numero delle ospedalizzazioni correlate all'abitudine tabagica, incluso il cancro (34, 35). Una metanalisi più recente ha dimostrato che il fumo attivo di sigaretta era associato in maniera significativa alla prevalenza di TEV in studi caso-controllo (OR 1,34, 95%IC, 1,01-1,77), ma non in studi di coorte (Relative Risk [RR] 1,29, 95%IC, 0,96-1,72) (36). L'associazione tra il fumo e il rischio di TEV sembra essere inoltre dose dipendente. Una vasta metanalisi ha dimostrato che, rispetto ai soggetti che non avevano mai fumato, RR per lo sviluppo del TEV erano 1,17 (95%IC 1,09-1,25) per i fumatori abituali, 1,23 (95%IC 1,14-1,33) per i fumatori attivi e 1,10 (95%IC 1,03-1,17) per gli ex fumatori (37). Il rischio aumentava del 10,2% (95%IC 8,6%-11,8%) per ogni ulteriori 10 sigarette fumate al giorno o del 6,1% (95%IC 3,8%-8,5%) ogni 10 pacchetti/anno (37). La nicotina e altre sostanze assuefacenti contenute nelle sigarette si sono dimostrate in grado di incrementare la percentuale di ROS, determi-

nando una ridotta disponibilità di ossido nitrico (NO) e generando un microambiente proinfiammatorio e protrombotico (38). La perdita dell'effetto protettivo dell'ossido nitrico e l'aumento della produzione dei ROS, determina un incremento della reattività piastrinica e delle perossidazione lipidica.

Obesità

L'obesità è un noto fattore di rischio per le patologie cardiovascolari, ma è considerato un fattore di rischio minore per il TEV (7). Nello studio Tromso che ha incluso 6.170 soggetti con età compresa tra i 25 e gli 84 anni, l'obesità addominale era l'unico componente della sindrome metabolica associato con TEV (HR 2,03, 95%IC, 1,49-2,75) (39). In un'analisi tratta dal Framingham Heart Study, l'obesità definita come un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 era associato con TEV non provocata (HR 2,74, 95%IC, 1,75-4,30) (64). Gregson et al. hanno analizzato la relazione tra i differenti markers per l'adiposità (BMI, rapporto vita-fianchi e circonferenza della vita) e il TEV. L'HR per TEV "non provocata" associato ad un aumento di una deviazione standard (1-SD) è risultato essere di 1,40 (1,34-1,46) per il BMI, 1,58 (1,43-1,75) per il rapporto vita-fianchi e 1,67 (1,58-1,78) per la circonferenza vita (33). L'obesità potrebbe promuovere la trombosi a causa della sua attività sulle adipocitochine come la leptina e l'adiponectina, determinando così un fenotipo procoagulante e proinfiammatorio e smorzando la cascata fibrinolitica (40). In questo contesto, la leptina aumenta l'espressione del PAI-1 nelle cellule endoteliali, indebolendo la fibrinolisi e lo scioglimento del trombo (40). Ci sono evidenze a favore di un aumentato rilascio di IL-6 e leptina dalle cellule adipose (41) le quali avrebbero un effetto proinfiammatorio che, in combinazione con la stasi emati-

ca dovuta ad un'aumentata sedentarietà nei pazienti obesi, promuoverebbe la formazione del trombo. Inoltre, sembrerebbe che un incremento dei livelli di leptina nei soggetti obesi sia correlato ad un aumento dell'adesione delle piastrine al fibrinogeno e dell'assemblamento del fibrinogeno solubile (40). In aggiunta, la leptina potrebbe promuovere la formazione di FT attivo. L'adiponectina è la citochina più rappresentata tra quelle correlate al tessuto adiposo e i suoi livelli sierici sembrano essere ridotti nei pazienti obesi. L'adiponectina esplica effetti antinfiammatori, anti-aterosclerotici e antitrombotici modulando la funzione endoteliale, delle cellule muscolari lisce, delle piastrine e dei macrofagi (40, 42).

Mutazione del Fattore V Leiden

In condizioni fisiologiche, il fattore V è una proteina pro-coagulante che accelera la conversione della protrombina in trombina ed è inattivata dalla proteina C. Il fattore V di Leiden (FVL) è una mutazione con guadagno di funzione che causa resistenza alla proteina C attivata e che determina uno stato di ipercoagulabilità e un aumentato rischio di TEV (43). Il Fattore V di Leiden è la causa di trombofilia ereditata con la più alta prevalenza nella popolazione generale, ma è raramente riscontrato nelle popolazioni non caucasiche. La mutazione può essere ereditata in eterozigosi, con una prevalenza stimata del 4,7% tra gli europei e i pazienti di discendenza europea (44), oppure in omozigosi, con una prevalenza stimata dello 0,06-0,25% (45). La prevalenza di questa trombofilia ereditaria aumenta fino al 19% in coloro a cui viene diagnosticata una TVP (45) e nel 28,4% dei soggetti che presentano TEV ricorrenti (47). La prevalenza del fattore V di Leiden è stata studiata anche nei soggetti con trombosi venose in sedi atipiche. Una metanalisi che ha incluso 1.822 casi di trom-

bosi venosa cerebrale e 7.795 controlli ha mostrato un'aumentata prevalenza di FVL tra i pazienti con trombosi venosa cerebrale (OR 2,70, 95%IC 2,16-3,38), ma l'associazione varia a seconda dell'area geografica presa in esame (48). Anche una metanalisi che ha incluso 1.748 casi di trombosi venosa retinica e 2.716 controlli ha mostrato una prevalenza di mutazione per il FVL aumentata in questa coorte di pazienti (OR 1,66, 95%IC, 1,19-2,32) (49). Un aumento della prevalenza della mutazione FVL è stato riscontrato anche tra i soggetti con trombosi venose splanchniche, con una prevalenza tra il 4 ed il 26% nei pazienti con sindrome di Budd-Chiari (50). La mutazione di FVL è quindi associata ad un incremento del rischio di TEV. La forza di questo fattore di rischio dipende dalle modalità di trasmissione della mutazione in quanto il rischio per un primo episodio di TEV tra i soggetti eterozigoti per FVL è circa 3 volte più alto rispetto ai pazienti senza mutazione (OR 3,61, 95%IC, 2,02-5,95) (51), mentre nei soggetti portatori della mutazione in omozigosi è di circa 11 volte maggiore (OR 11,45, 95%IC, 6,79-19,29) (52). Anche il rischio di ricorrenza nei pazienti che non ricevono una terapia anticoagulante appropriata è marcatamente aumentato (OR 5,81, 95%IC, 4,03-8,38) (52).

Mutazione del Gene della Protrombina G20210A (PGM)

Si stima che la mutazione del Gene G20210A per la Protrombina sia la seconda più comune causa ereditaria di trombofilia dopo il FVL; essa è stata descritta per la prima volta da Poort et al. nel 1996 (53). Questa mutazione consiste nella sostituzione di una singola Guanina al posto di un'Adenina in posizione 20210 nella regione non trascritta 3 del II fattore della coagulazione (53). La mutazione con guadagno di funzione si traduce in più alti livelli di pro-

trombina e in un rischio di TEV aumentato (54). La prevalenza del PGM è del 2,0% nella popolazione generale (55) e si aggira tra il 3-22% nei pazienti con trombosi venosa della vena porta (76). Un aumentato rischio di essere portatori di PGM è stato descritto anche nei pazienti con trombosi venosa cerebrale (OR 5.84, 95%IC, 3,96-8,58) (56). Il rischio di sviluppare un primo episodio di TEV nei portatori di PGM è aumentato di quasi 3 volte (OR 2,80, 95%IC, 2,25-3,48) (52), mentre il rischio di sviluppare una trombosi della vena porta è aumentato di 4 volte (OR 4,48, 95%IC, 3,10-6,48) rispetto ai soggetti non portatori. Mentre la prevalenza del PGM nei pazienti che sviluppano TEV ricorrenti è del 6% (46), i portatori di PGM non sembrano avere un aumentato rischio di ricorrenza (OR 1,45, 95%IC, 0,96-2,21) (57), mettendo in discussione la necessità di una terapia anti-coagulante a lungo termine in questi pazienti.

Mutazione PAI-1

Il PAI-1 è una serino-proteasi che partecipa al sistema fibrinolitico inibendo il tPA e l'uPA, due attivatori della fibrinolisi. Attraverso questo meccanismo, il PAI-1 riduce la conversione del plasminogeno in plasmina, la quale permette la dissoluzione dei trombi di fibrina (58). La mutazione del PAI-1 in omozigosi 4G/4G consiste in un guadagno di funzione ed è associato a più alti livelli di PAI-1 che compromettono la normale clearance della fibrina determinando un'anomala deposizione di fibrina e aumentando il rischio di TEV (59). In uno studio di Folsom et al., la prevalenza di questa mutazione (nella sua forma omozigote) si è rivelata essere del 7,2% nei pazienti con un primo episodio di TEV e del 3,4% nei controlli sani (60). La mutazione del PAI-1 è associata ad una aumentata suscettibilità al TEV (OR 1,25, 95%IC, 1,05-

1,49) quando presente in omozigosi rispetto al fenotipo normale 5G/5G, e di un OR di 1,38 (95%IC, 1,06-1,81) se si considera lo stato di portatore eterozigote rispetto ai soggetti in cui la mutazione è assente (59). Non sono ancora disponibili dati solidi sulla ricorrenza della TEV in questi pazienti.

Contraccettivi orali e terapia ormonale sostitutiva

Nel loro insieme, i contraccettivi orali e la terapia ormonale sostitutiva costituiscono fattori di rischio trombotico arterioso e soprattutto venoso. Milioni di donne in tutto il mondo sono in trattamento ormonale e questa terapia è generalmente preceduta da una valutazione del rischio trombotico della paziente. Il trattamento ormonale è solitamente composto da un'associazione di un derivato estrogenico e uno progestinico. L'utilizzo combinato dei contraccettivi orali determina un intrinseco aumento del rischio per un primo episodio di TEV con un RR di 3,5 (95%IC, 2,9-4,3), nonostante il rischio sembri maggiore al crescere della dose di estrogeno (>30 mcg di etinil-estradiolo) che dei progestinici ad eccezione del levonorgestrel (61). La terapia ormonale sostitutiva è associata ad un rischio minore di TEV (OR 2,35, 95%IC, 1,9-2,9) rispetto alla terapia con contraccettivi orali, e questo rischio è ancora più basso quando le pazienti vengono trattate con terapie sostitutive non a base di ormoni. Il rischio di TEV nelle donne che assumono terapia orale rispetto a quelle che la assumono in formulazioni diverse è 1,8 volte più alto (OR 1,8, 95%IC 1,35-2,29) (62). Una metanalisi ha mostrato anche un'associazione tra i contraccettivi orali e un aumento di rischio di trombosi venosa cerebrale, con un OR di 7,95 (95%IC, 3,82-15,02) rispetto alle donne che non assumevano tale terapia (63). Essendo un fattore di rischio intermedio, il rischio di ricorrenza nelle

pazienti che assumono contraccettivi rispetto a coloro che non ne assumono presenta un OR di 0,4 (OR, 95%IC, 0,2-0,8), testimoniando un buon profilo di sicurezza in termini di ricorrenza (64). Come è stato già accennato, la terapia ormonale sostitutiva si associa ad un rischio trombotico essenzialmente in rapporto alla dose di estrogeno contenuta e alla somministrazione orale, sebbene il meccanismo non sia stato compreso a pieno (65). Questo tipo di terapia ha mostrato un incremento della generazione della trombina con un aumento del D-Dimero (F1+2) (66, 67). In aggiunta, la terapia ormonale gioca un ruolo nella regolazione della funzione endoteliale. Alcune pubblicazioni suggeriscono un ruolo dose-dipendente degli estrogeni nell'espressione delle metallo-proteinasi della matrice, le quali danneggerebbero il collagene e l'elastina della tonaca intima determinando stasi venosa e un'aumentata permeabilità vascolare, favorendo la trombosi venosa (68).

Neoplasie

È stato descritto un rischio di trombosi associate a cancro (CAT) stimato tra le 4 e le 6,5 volte rispetto ai soggetti senza neoplasie (69). La prevalenza della CAT sta crescendo a causa dell'aumento della sopravvivenza dei pazienti e di una migliore accuratezza diagnostica per la diagnosi di trombosi, e per l'uso di device intravascolari quali i cateteri venosi centrali (CVC). Le CAT rappresentano quasi il 20% di tutti i TEV (70, 71). Nel registro RIETE, il cancro attivo o in trattamento rappresenta il 17% (n=6.075) dei 35.359 pazienti con TEV (72). Il rischio di TEV è più alto nei primi 3 mesi dalla diagnosi di neoplasia (OR: 53,5; 95%IC, 8-334,4) (73), probabilmente in relazione ai trattamenti antitumorali (chirurgia, chemioterapia o radioterapia). Inoltre, il TEV, specialmente in sedi atipiche (74),

è spesso il primo ed unico segno che porta alla diagnosi di una neoplasia occulta. Per di più, il CAT gioca un ruolo di rilievo per quanto riguarda la mortalità e la morbilità di questi pazienti; esso rappresenta la seconda causa di morte dopo la progressione di malattia (75). Il rischio di CAT varia a seconda dei fattori correlati alla neoplasia, come la sede del tumore e lo stadio, il tipo di terapia oncologica, i fattori legati al paziente e i biomarcatori. Una metanalisi, che includeva 57.591 pazienti in cui sono stati inclusi 8 tipi di neoplasie, ha mostrato un rischio di TEV complessivo di 13 per 1.000 persone/anno, che aumentava fino a 68 per 1.000 persone/anno nei pazienti con malattia metastatica (71). Il rischio più alto è stato osservato nei pazienti con carcinoma pancreatico (110/1.000 pazienti/anno), mentre è risultato molto inferiore nei soggetti con tumore mammario e prostatico (10/1.000 pazienti/anno) (71). In aggiunta, il trattamento oncologico può di per sé favorire lo sviluppo di CAT (74). L'utilizzo di talidomide (76), di lenalidomide (77) e la terapia ormonale, sono associati ad un aumento del rischio trombotico arterioso e venoso (RR 1,6; 95%IC, 1,3-2,1) (73). Non è ancora chiaro quale sia l'impatto della radioterapia o delle nuove terapie biologiche (78). In questo campo, sono stati pubblicati degli studi riguardo molecole anti-angiogeniche come il bevacizumab (79), che hanno mostrato un più alto rischio di CAT nei pazienti trattati in associazione al cisplatino rispetto a pazienti trattati con schemi che non comprendessero il cisplatino o il bevacizumab (rispettivamente dell'1,67, 95%IC, 1,25-2,23 e dell'1,33, 95%IC, 1,13-1,56) (80, 81). Nello studio del registro dei pazienti con tromboembolismo venoso (RIETE), la ricorrenza del CAT a 3 mesi avveniva nell'11,4% nei pazienti con neoplasia rispetto al 2,1% dei pazienti senza (p<0,001) (82). In uno studio

prospettico, l'incidenza ad un anno di CAT è risultata alta per le neoplasie gastrointestinali (HR 5,1 95%IC, 2,3-11,3) e polmonari (HR 6,9 95%IC, 3-15,9) (83).

L'associazione tra cancro e TEV è basata su dei complessi meccanismi che esitano in uno stato di ipercoagulabilità (84), determinato dall'enorme rilascio di citochine infiammatorie, dall'espressione di proteine con effetto emostatico sulle cellule tumorali e dall'attivazione della cascata della coagulazione (85). Le neoplasie non ematologiche determinano il rilascio di fattori stimolanti i granulociti che portano ad importante leucocitosi (86), e questo è particolarmente evidente nei neutrofili ripieni di NETs. Questi granuli vengono secreti in risposta al microambiente proinfiammatorio determinato dal tumore, dalla trombocitosi (estremamente comune nei pazienti neoplastici) (87, 88) e dalla stretta interazione con i fattori della cascata della coagulazione. È noto che la leucocitosi (89, 90) e la trombocitosi sono associate ad un aumentato rischio di TEV nei pazienti oncologici. Uno studio riporta, nei pazienti con una conta piastrinica $>443 \times 10^9/L$, un rischio di CAT 3,5 volte più alto rispetto ai pazienti senza neoplasia (87).

Il massivo rilascio di FT è un'altra caratteristica comune a molte neoplasie; è provocata dalla presenza di microparticelle (MPs: frammenti cellulari di piastrine o cellule endoteliali del diametro compreso tra 0,1-1 μm) che si possono riscontrare nei tumori pancreatici, cerebrali e polmonari, specialmente nei casi di malattia avanzata o metastatica. Il FT, le MPs e la P-selectina possono essere riscontrati sulle piastrine attivate o sull'endotelio e livelli al di sopra del 75° percentile sono associati ad un incremento di 2,5 volte del rischio di sviluppare TEV; queste particelle non sono soltanto responsabili dell'attivazione della cascata del complemento, ma permettono

anche alle cellule tumorali di evadere la risposta immunitaria e favoriscono la progressione di malattia (91). La chemioterapia e il posizionamento di CVC a lungo termine determinano un ulteriore incremento del rischio di trombosi mediante il danneggiamento della superficie endoteliale e il rilascio di NETs che favoriscono la formazione di coaguli. Il rischio di CAT può essere aumentato anche da alcune caratteristiche specifiche del paziente quali l'obesità, età maggiore di 65 anni, comorbidità ed etnia (92, 93). In uno studio di White et al., l'incidenza di TEV nei pazienti oncologici era significativamente più alta nei caucasici rispetto ai soggetti ispanici ed asiatici (94).

Volo di lunga durata

I primi casi di TEV associati al volo aereo sono stati riportati nel 1954. Da allora, altri casi sono stati descritti, anche riguardo trombosi atipiche (95). Il rischio complessivo di TEV raggiunge fino all'1,2% se si considerano gli studi di screening con l'ausilio ecografico, ma si aggira intorno allo 0,05% se si considerano unicamente i casi di TEV sintomatici (96) e il rischio relativo varia a seconda dei criteri di selezione dei casi – controllo, attestandosi tra 1 e 3 rispettivamente nei casi con e senza controllo (97-99). Ad ogni modo, il rischio sembra essere correlato con la durata del viaggio (97, 98). Il progetto WHO Research into global hazards of travel (WRIGHT) ha riscontrato che il rischio assoluto di TEV in una coorte di individui sani per voli di durata superiore a 4 h era di 1 su 6.000 (100). In uno studio caso – controllo con 210 pazienti affetti da TEV e 210 controlli sani, il RR di TEV era maggiore di tre volte unicamente quando si consideravano i voli di lunga percorrenza (101). In uno studio osservazionale condotto da Parkin et al. su 121 uomini e donne colpiti da

EP fatale, 11 di loro avevano effettuato un volo a lunga percorrenza nelle precedenti quattro settimane; in questo studio si concludeva che per voli di durata >8 h, il rischio di sviluppare un EP era di 1,3 per ogni milione di passeggeri (95% CI, 0,4-3,0) (102). Secondo MacCallum et al. il rischio associato ai voli aerei non è limitato unicamente ai lunghi viaggi individuali, ma anche al tempo cumulativo degli stessi. Un'analisi di 550 casi di TEV e 1971 casi controllo, il rischio di sviluppare TEV era aumentato di 2-3 volte per chi avesse viaggiato per >4 h in qualsiasi tratta del viaggio o >12 h in totale nelle precedenti 4 settimane (103). Bisogna specificare che il rischio di TEV associato a voli di lunga durata è incrementato dalla presenza di altri fattori di rischio per TEV come, ad esempio, un'anamnesi positiva per trombosi. Nello studio sopra menzionato, MacCallum et al. hanno osservato che i soggetti con una storia di TEV avevano un rischio di 8 volte maggiore di sviluppare TEV associata ai viaggi in aereo rispetto ai casi controllo (103). L'aumento del rischio sembra essere connesso a due fattori: l'immobilizzazione e l'ipossia ipobarica. L'immobilizzazione e i limitati spazi dei posti a sedere durante voli per lunghe tratte sono associate ad un maggior rischio di TEV a causa della compressione sulle vene poplitee (99), che determina stasi venosa e attivazione della cascata coagulativa. D'altro canto, ipo o iperbarica è responsabile dell'inibizione del sistema fibrinolitico e della generazione di trombina, come dimostrato dai maggiori livelli di D-Dimero e dai ridotti livelli di PAI-1 nei viaggiatori (104).

Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS)

APS è causata da anticorpi diretti contro la membrana anionica dei fosfolipidi (prevalentemente gli anticorpi anticardiolipina

e antifosfatidilserina) o le proteine plasmatiche ad esse associate, la beta-2glicoproteina I (β 2GPI) o la presenza dell'anticoagulante lupico (LAC) (105, 106). L'APS è caratterizzata dalla comparsa di eventi trombotici e/o comorbidità ostetrica (107). Le trombosi correlate all'APS possono essere venose, arteriose o a carico del microcircolo (105).

Il TEV nei pazienti affetti da APS colpisce solitamente gli arti inferiori (108), ma sono altresì comuni le trombosi in sedi atipiche, ad esempio a carico delle vene epatiche o della circolazione venosa cerebrale, mentre le trombosi arteriose colpiscono prevalentemente il circolo cerebrale (108). L'esatto rischio trombotico associato a questa condizione non è ancora stato pienamente definito. Il profilo anticorpale sembra modificare il rischio trombotico (109). Una positività al LAC determina la più forte associazione per trombosi sia arteriosa che venosa. Una positività al LAC e agli anticorpi anti- β 2GPI incrementa drasticamente il rischio trombotico (OR 4,1, 95%IC, 1,3-13,5) (110). Il rischio per un primo evento tromboembolico per un soggetto asintomatico positivo per LAC, anticorpi anticardiolipina e anti- β 2GPI (fenotipo "triplo positivo") è del 5,3% annuo. In assenza di una terapia anticoagulante, fino al 44% dei soggetti tripli positivi svilupperà una ricorrenza di trombosi in un periodo di 10 anni (111). Alcuni pazienti con caratteristiche cliniche dell'APS possono sviluppare eventi di TEV in assenza dei classici anticorpi antifosfolipidi (aPL) e vengono, perciò, definiti "sieronegativi" (112). Il meccanismo attraverso il quale gli aPL inducono trombosi non è ancora chiaro. In primo luogo, sussistono delle interazioni con i sistemi della coagulazione e fibrinolitici, in particolare riguardanti l'inibizione del sistema della proteina C, ma anche con l'antitrombina, il FT e l'attivatore del pla-

sminogeno tissutale. In aggiunta, ci sono altri fattori quali l'attivazione da parte degli aPL (in particolare degli anti- β 2GPI) di cellule endoteliali, dei monociti, dei neutrofil e delle piastrine, dell'attivazione del complemento e della distruzione dell'annessina V con esposizione sulla superficie cellulare di fosfatidilserina che ha effetto procoagulante (113, 114).

Trombosi venosa residua (RVT)

Un fattore di rischio emergente per il TEV ricorrente è rappresentato dalla trombosi venosa residua (RVT). Secondo una review sistematica, il RVT riscontrato a tre mesi dall'evento tromboembolico acuto sarebbe associato ad un maggior rischio di ricorrenza (OR 2,02, 95%IC, 1,62-2,50) (115). Uno studio di coorte (116), che includeva 55 pazienti con storia di TEV nei precedenti 33 mesi, ha utilizzato la metodica ultrasonografica per studiare l'ecogenicità della trombosi residua come un marker di ricorrenza. L'esame ecocolordoppler ha permesso di riconoscere la ricorrenza nel 75% dei casi ed è emerso che trombi ipoecogeni sono un marker affidabile per la ricorrenza di TEV (116). Un'ulteriore review (117) che considerava una coorte di 313 pazienti ambulatoriali consecutivi asintomatici con trombosi venosa prossimale sottoposti ad anticoagulazione standard, ha mostrato un HR di 2,4 (95%IC, 1,3-4,4; $p=0,004$) per ricorrenza di TEV in coloro che presentavano una RVT persistente rispetto ai soggetti con ricanalizzazione completa. È stato ipotizzato che la parete endoteliale danneggiata e la stasi ematica correlata al trombo residuo possano promuovere la ricorrenza (118), ma è stato osservato che nuovi eventi possono instaurarsi anche nell'arto controlaterale o come embolia polmonare isolata. Per tali ragioni, altri meccanismi fisiopatologici devono essere ricercati.

Infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19)

Sin dall'inizio della pandemia da SARS-CoV-2, è stato registrato un aumento del rischio di TEV nel corso dell'infezione, con incidenza variabile a seconda dei protocolli di screening per TEV, del setting assistenziale (pazienti ambulatoriali, ospedalizzati, o in terapia intensiva) e dell'utilizzo di profilassi antitrombotica. Ad esempio, una metanalisi di Nopp et al. che includeva 28.173 pazienti (1.819 in ambulatorio, 20.886 ospedalizzati e 5.468 in terapia intensiva) ha riportato una prevalenza di TEV del 14,1%, che variava dal 7,9% dei pazienti non in terapia intensiva al 22,7% nei pazienti in terapia intensiva (119). Riguardo la profilassi antitrombotica, una metanalisi che includeva 12 studi, riportava una prevalenza di TEV del 31% tra i pazienti in terapia intensiva nonostante l'utilizzo di anticoagulazione in profilassi o a scopo terapeutico (120). A prescindere dal setting, un TEV aumenta il rischio di morte sia nei pazienti ambulatoriali (HR 4,42, 95%IC, 3,07-6,36) che in quelli ospedalizzati (HR 1,63, 95%IC, 1,39-1,90). Molti studi hanno mostrato che il rischio di TEV associata all'ospedalizzazione nei pazienti con COVID è esteso a tutto il periodo di ospedalizzazione fino ai primi 90 giorni dalla dimissione (121, 122). Questi risultati suggeriscono che una terapia anticoagulante alla dimissione potrebbe essere presa in considerazione in pazienti ad alto rischio, ovvero in quelli con un'anamnesi positiva per TEV, valori di D-Dimero $>3 \mu\text{g/mL}$ e un PCR alla dimissione $>10 \text{ mg/dL}$ (123, 124). Studi recenti mostrano che il rischio di TEV alla dimissione sembra in riduzione con le nuove ondate di COVID-19, passando dal 3% per i ceppi pre-Delta all'1,7% in quello Delta, fino allo 0,9% per l'Omicron. Questi tassi in riduzione potrebbero essere correlati ad un più estensivo utilizzo della terapia anticoagulante o all'intro-

duzione dei vaccini. A questo proposito, il rischio di TEV dopo l'avvento dei vaccini si è certamente modificato. Il tasso di TEV nel 2020 prima dell'introduzione dei vaccini era stimato essere intorno al 21% (95%IC, 17-26%), arrivando fino al 31% (95%IC, 23-39%) nei pazienti in terapia intensiva. Da uno studio di popolazione che includeva 18.818 pazienti ambulatoriali è emerso che nei pazienti vaccinati che in seguito contraevano l'infezione da COVID-19 il rischio di sviluppare un evento trombotico venoso passava da un HR 21,42 (nei non vaccinati) a 5,95. Un altro studio effettuato nel setting del pronto soccorso mostrava un aumento del rischio di EP di quasi 3 volte nei pazienti non vaccinati (HR 2,75, 95%IC, 1,14-6,73). L'infezione da COVID-19 determina disturbi sul versante coagulativo attraverso molteplici meccanismi. In primo luogo, il SARS-CoV-2 interagisce con il recettore per l'enzima di conversione dell'angiotensina-2 (ACE-2) sulle cellule endoteliali, determinando disfunzione endoteliale e un aumentato rilascio dell'angiotensina II che ha effetti vasocostrittori (125). D'altra parte, la risposta infiammatoria determina attivazione del complemento ed elevati livelli di citochine proinfiammatorie come l'interleuchina-6 (IL-6) e IL-17^o, che attivano le piastrine, il FT e la cascata della coagulazione (126, 127). Inoltre, studi recenti hanno mostrato alterazioni sia sul versante coagulativo che fibrinolitico attraverso molteplici vie, come la riduzione dei livelli di antitrombina e proteina C e il concomitante aumento dei livelli di PAI-1 (127, 128). Questo stato ipercoagulativo (129) e la tempesta citochinica si traducono nella trombosi in sede alveolare tipica della malattia da SARS-CoV-2.

Traumi e fratture

Le fratture sono un fattore di rischio maggiore per il TEV. In uno studio condot-

to su 480 pazienti, l'incidenza di fratture nei 90 giorni precedenti al ricovero per TEV era dell'11,8%, rispetto ad un'incidenza del 3,6% durante il periodo di controllo, con un tasso di incidenza normalizzato di 2,81 (95%IC, 1,57-5,03) (130). Il TEV è una complicanza particolarmente comune nei traumatismi degli arti inferiori, con un'incidenza che varia a seconda del tipo di frattura. È bene sottolineare che in tutti gli studi condotti, la maggior parte delle TVP erano asintomatiche. È interessante notare che in uno studio retrospettivo è emerso che nei pazienti con frattura del femore, il 38,89% di tutte le TVP preoperatorie erano a carico dell'arto non fratturato, suggerendo che non sia la frattura stessa, bensì uno stato ipercoagulativo post-traumatico il fattore che maggiormente contribuisce a questo fenomeno (131). Una condizione particolare è il rischio di trombosi dei seni venosi cerebrali e delle vene giugulari a seguito di un trauma cranico. In uno studio su 90 pazienti con trombosi dei seni venosi cerebrali o con trombosi giugulare, un'anamnesi positiva per traumatismo sembra essere il principale fattore di rischio, con il 14,4% dei pazienti che avevano subito un trauma cranico con o senza frattura nel mese che precedeva l'evento trombotico (132). Le fratture sono un fattore predisponente al TEV a causa della tempesta infiammatoria che segue il traumatismo, particolarmente per gli elevati livelli di FT. Un trauma, infatti, determina sempre una soluzione di continuo dell'endotelio che porta ad ipossia e stress emodinamico al quale segue il rilascio di una gran varietà di citochine (IL-1, IL-6, IL-8), chemochine, anticorpi e immunocomplessi (133). Le cellule dell'endotelio danneggiato rilasciano in circolo FT e fosfolipidi contenuti in microparticelle che sono responsabili della formazione del trombo (134).

Trauma ed immobilizzazione in assenza di fratture

I traumi a carico degli arti inferiori in assenza di fratture non sono associati ad un aumento del rischio di TEV. In uno studio crossover effettuato su una coorte di 480 pazienti con TEV, il incidence rate ratio (IRR) per TEV normalizzato era dello 0,74 (95%IC, 0,32-1,73) per le ferite aperte, dell'1,30 (95%IC, 0,59-2,91) per i traumi distorsivi e dell'1,33 (95%IC, 0,34-5,24) per le lussazioni (130). L'immobilizzazione a seguito di un trauma, d'altro canto, è un fattore di rischio per il TEV a prescindere dalla presenza di fratture. Una review sistematica di 15 studi e 80,678 pazienti con immobilizzazione temporanea di un arto inferiore a seguito di un trauma isolato, ha mostrato una prevalenza di TEV del 4,8% (0,22% to 23,5%) (135). La stessa immobilizzazione, complicata o meno da un trauma, ha un effetto diretto sulla cascata coagulativa in virtù della stasi ematica. A seguito della stasi avvengono la marginazione cellulare, l'ipossia e l'attivazione endoteliale che rappresenta l'inizio del processo trombotico. Studi condotti su animali hanno mostrato che la stasi venosa da sola non è sufficiente affinché venga attivata la cascata coagulativa (136); sembra sia necessario il contributo del FT, verosimilmente rilasciato o espresso sulle cellule endoteliali attivate o sui monociti a seguito dell'azione di citochine (IL-1, IL-6 e IL-8) prodotte nel microambiente infiammatorio dovuto alla stasi venosa stessa.

Chirurgia maggiore e minore

La chirurgia è una condizione di aumentato rischio trombotico.

Chirurgia Maggiore. Nel 2020, è stata posta la definizione di chirurgia maggiore in base a diversi criteri quali comorbidità preesistenti del paziente, l'estensione e la complessità della procedura (perdita ematica

intraoperatoria >1.000 mL, utilizzo di vasopressori ad alte dosi, clampaggio vascolare o ischemia d'organo, lunghi tempi operatori), le sue conseguenze fisiopatologiche (come mortalità e morbilità a 30 giorni) ed esito del post-operatorio (infiammazione sistemica o necessità di ricovero in terapia intensiva) (137). Nonostante la maggior parte delle procedure chirurgiche incrementi il rischio di TEV, questo varia considerevolmente a seconda del tipo di intervento e delle caratteristiche cliniche del paziente. Le linee guida attuali suggeriscono di considerare ad alto rischio per TEV le procedure chirurgiche >45 minuti in anestesia generale (138). Le procedure con il più alto rischio di TEV nel post-operatorio sono quelle di artroprotesi a carico del femore e del ginocchio (139). Tra gli interventi non ortopedici, un rischio maggiore di TEV è associato a procedure laparotomiche a carico dell'addome e della pelvi, specialmente se si tratta di interventi di chirurgia oncologica (139). Per determinare il rischio di TEV complessivo, vanno aggiunti anche i fattori di rischio specifici del paziente.

Chirurgia Minore. Il TEV sembra essere associato in maniera significativamente minore alla chirurgia laparoscopica rispetto a quella open. In uno studio retrospettivo che analizzava dati di 138.595 pazienti ricavati dall'University HealthSystem Consortium Clinical Database, l'incidenza di TEV tra i pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica era dello 0,28% rispetto allo 0,59% dei pazienti trattati con metodica open (OR 1,8, 95%IC, 1,3-2,5, $p < 0,01$) (140). In un altro studio, analizzando i dati di 750,159 pazienti provenienti dal database del National Surgical Quality Improvement Program, risultava che l'incidenza di TEV a 30 giorni tra i pazienti sottoposti a chirurgia addominale laparoscopica era dello 0,32%, con l'incidenza più alta tra coloro che subivano chirurgia coloretale (1,12%).

In questo studio, la durata del ricovero, così come la durata dell'intervento risultavano significativamente maggiori nei pazienti che sviluppavano TEV (141). Anche in altri studi retrospettivi è emersa una relazione tra la durata dell'intervento in anestesia generale e il rischio di sviluppare TEV (142, 144). Un altro fattore correlato al rischio per TEV era il decubito del paziente durante l'intervento. In uno studio retrospettivo condotto su 374,017 soggetti sottoposti a chirurgia laparoscopica, i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base alla posizione durante l'intervento: Trendelenburg, reverse Trendelenburg e supina. Il più basso rischio di sviluppare TEV è stato osservato nella reverse-Trendelenburg, se confrontato con la posizione supina (OR 1,49, 95%IC, 1,16-1,93) e con la posizione in Trendelenburg (OR 1,34, 95%IC 1,15, 1,56) (144).

Nei pazienti sottoposti a chirurgia numerosi sono i meccanismi alla base, e la stasi venosa, l'attivazione endoteliale e l'accumulo locale di FT sono i determinanti maggiori per lo sviluppo del TEV (54). La stasi venosa si riscontra sia durante che dopo l'intervento chirurgico, specialmente nella chirurgia ortopedica maggiore (145); essa è responsabile di un'alterata emostasi, della marginalizzazione cellulare e dell'ipossia amplificando così l'attivazione endoteliale (54). In aggiunta a ciò, il FT gioca un ruolo fondamentale durante l'emostasi e la sua espressione è stimolata sia dalla lesione dell'endotelio durante l'atto chirurgico, sia dai mediatori dell'infiammazione (citochine, chemochine, VEGF, e fattori attivati del complemento), che sono tipicamente aumentati nella fase post-operatoria (136, 146).

Gravidanza

Il puerperio è considerato un fattore di rischio transitorio per il TEV. Nel registro Olandese che includeva 1,919,918 donne

sono emersi tassi di incidenza per TEV di 2,3 per 10.000 persone/anno (147). L'incidenza del TEV potrebbe essere inferiore, tuttavia, se si prende in considerazione l'utilizzo di eparine a basso peso molecolare a dose di profilassi durante la gravidanza (148). In una metanalisi che includeva >93 milioni di gestanti e donne nel post-partum si osservava un'incidenza per TEV di 1,2 per 1.000 parti (149). In un recente studio Coreano è emersa un'incidenza di TEV correlata alla gestazione pari a 2,62/10.000 parti; questo rischio aumentava a seconda dell'età della gestante, attestandosi a 1,80 per le donne di 20 anni e 5,46 per le donne di 40 anni (RR, 3,03; 95%IC, 2,04-4,51; $p < 0,01$) (150). Per le donne che fanno ricorso alla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), il rischio sembra aumentare di 2-3 volte rispetto a coloro che avevano gravidanze "spontanee" ([RR]: 2,66; 95%IC, 1,60-4,43) (151). Alcuni fattori, come l'ipertensione in corso di gravidanza, sembrano essere implicati nell'aumento del rischio di TEV in questa popolazione. In effetti, il rischio di TEV è più elevato nelle donne ipertese (HR 2,0, 95%IC, 1,7-2,4), ed estremamente elevato in quelle con preeclampsia (HR 7,8, 95%IC, 5,4-11,3) rispetto alle donne normotese (147). Il meccanismo alla base dell'aumentato rischio di TEV in gravidanza sembra essere correlato alla fisiologica riduzione di alcuni enzimi ad azione anticoagulante come la proteina S, i cui livelli possono ridursi del 40-50% durante la gestazione. Ad ogni modo, non è ancora chiaro se questa riduzione porti effettivamente ad un aumentato rischio di TEV. Analogamente, i livelli di antritrombina risultano ridotti del 20% durante la gravidanza.

Conclusioni

L'incidenza del TEV è variabile tra le varie aree geografiche e sembra essere mi-

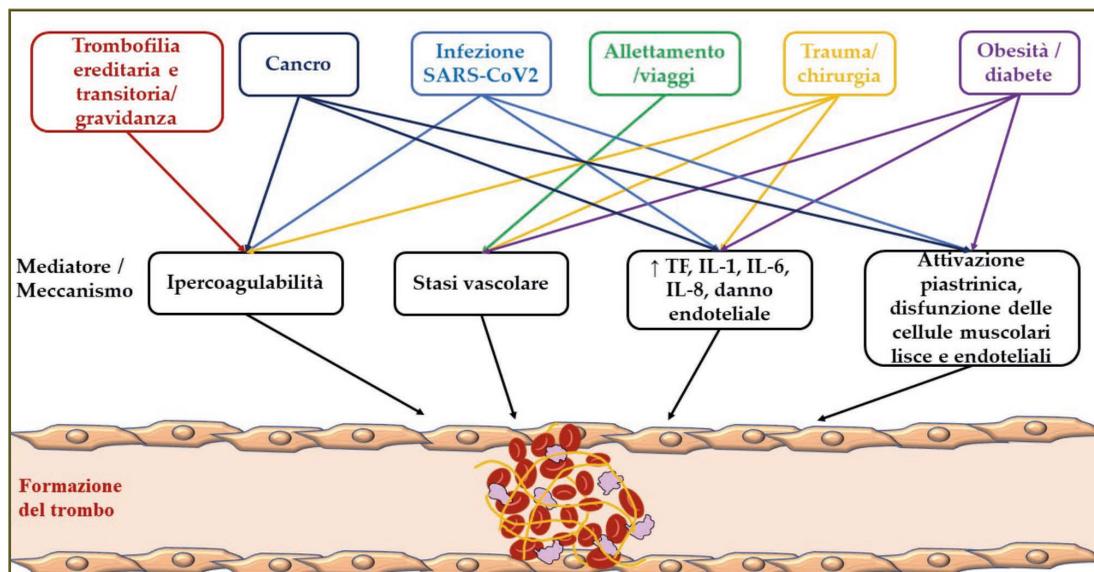


Figura 2 - Fattori di rischio e mediatori di tromboembolismo venoso.

nore nelle regioni orientali. La combinazione di fattori di rischio intrinseci e ambientali possono portare al TEV attraverso diversi e multipli meccanismi che spesso si sovrappongono (*Figura 2*). Il ruolo esatto di alcuni di questi fattori e la loro combina-

zione necessita di ulteriori studi. La ricerca di nuovi fattori di rischio per TEV continua data la grande prevalenza di TEV idiopatico e la necessità di migliorare le strategie di stratificazione del rischio per prevenire episodi di TEV ricorrenti.

RIASSUNTO

Il tromboembolismo venoso (TEV) è la terza più comune causa di morte nel mondo. L'incidenza di TEV varia a seconda delle aree geografiche d'appartenenza: si attesta tra l'1-2% persone/anno nei paesi occidentali, mentre è minore nei paesi orientali (<1 per 1.000 persone/anno). Molti fattori di rischio sono stati identificati nei pazienti che sviluppano TEV, ma il loro contributo relativo per quanto riguarda il rischio trombotico, così come il meccanismo patogenetico associato, non sono stati pienamente descritti. Con questa review ci poniamo l'obiettivo di passare in rassegna i più comuni fattori di rischio per TEV, tra cui il sesso maschile, diabete, obesità, abitudine tabagica, Fattore V Leiden, mutazione del gene G20210A della Protrombina, mutazione dell'inibitore dell'attivatore del Plasminogeno 1 (PAI-1), contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva, lunghi viaggi in aereo, residuo trombotico, infezione da SARS-CoV-2, traumatismi, fratture, gravidanza, immobilizzazione, sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), chirurgia e cancro. Riguardo quest'ultimo, l'incidenza del TEV sembra essere maggiore nei tumori pancreatici, epatici e polmonare a piccole cellule (>70 per 1.000 persone/anno), e minore nei tumori del seno, melanoma e prostatico (<20 per 1.000 persone/anno). In questa review onnicomprensiva riassumeremo la prevalenza di questi fattori di rischio per TEV e del loro potenziale meccanismo molecolare e dei mediatori per TEV.

Parole chiave: COVID19, *syndrome da anticorpi antifosfolipidi*, *neoplasie*, *trombosi venosa profonda*, *embolia polmonare*, *trombofilia*, *tromboembolismo venoso*.

Bibliografia

1. Klemen ND, Feingold PL, Hashimoto B, et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (8): e583-e593. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30211-8.
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 (4): 692-699. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.
3. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir.* 2020; 8 (3): 277-287. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30354-6.
4. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2016; 115 (4): 800-808. doi: 10.1160/TH15-08-0670.
5. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thrombosis research.* 2016; 137: 3-10. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.033.
6. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (23 Suppl. 1): I9-16. doi: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
7. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020; 41 (4): 543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
8. Pandor A, Tonkins M, Goodacre S, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. *BMJ Open.* 2021; 11 (7): e045672. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045672.
9. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica.* 2017; 102 (9): 1494-1501. doi: 10.3324/haematol.2017.169060.
10. Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol.* 2011; 73: 503-514. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142300.
11. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest.* 2012; 122 (7): 2331-2336. doi: 10.1172/JCI60229.
12. Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity.* 2010; 32 (3): 305-315. doi: 10.1016/j.immuni.2010.03.012.
13. Williams MR, Azcutia V, Newton G, Alcaide P, Luscinskas FW. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium. *Trends Immunol.* Oct 2011; 32(10): 461-469. doi: 10.1016/j.it.2011.06.009.
14. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* Sep 2007; 7(9): 678-689. doi: 10.1038/nri2156.
15. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. Sex, age and normal post-anticoagulation D-dimer as risk factors for recurrence after idiopathic venous thromboembolism in the Prolong study extension. *J Thromb Haemost.* 2010; 8 (9): 1933-1942. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03955.x.
16. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342: d813. doi: 10.1136/bmj.d813.
17. Roach RE, Lijfering WM, Tait RC, et al. Sex difference in the risk of recurrent venous thrombosis: a detailed analysis in four European cohorts. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* 2015; 13 (10): 1815-1822. doi: 10.1111/jth.13116.
18. Olie V, Zhu T, Martinez I, Scarabin PY, Emmerich J. Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2012; 130 (1): 16-20. doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.026.
19. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158 (6): 585-593. doi: 10.1001/archinte.158.6.585.
20. Albertsen IE, Konstantinides SV, Piazza G, et al. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Selected Subgroups of Men: A Danish Nationwide Cohort Study. *TH Open.* 2022; 6 (4): e378-e386. doi: 10.1055/a-1949-9404.
21. Bai J, Ding X, Du X, Zhao X, Wang Z, Ma Z. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2015; 135 (1): 90-95. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.003.
22. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost.* 2004; 2 (12): 2152-2155. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.01050.x.
23. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 2004; 350 (25): 2558-2563. doi: 10.1056/NEJMoa032959.

24. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. *Am J Med.* 2012; 125 (7): 709-716. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.12.004.
25. Hermanides J, Cohn DM, Devries JH, et al. Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2009; 7 (6): 945-949. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03442.x.
26. Bell EJ, Selvin E, Lutsey PL, Nambi V, Cushman M, Folsom AR. Glycemia (hemoglobin A1c) and incident venous thromboembolism in the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study. *Vasc Med.* 2013; 18 (5): 245-250. doi: 10.1177/1358863X13506764.
27. Mathis A, Villiger L, Reiner MF, et al. Elevated HbA1c is not associated with recurrent venous thromboembolism in the elderly, but with all-cause mortality- the SWEETCO 65+ study. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 2495. doi: 10.1038/s41598-020-59173-2.
28. SH RC, Meier C, Jick SS, Meier CR, Becker C. Association between glycemic control and risk of venous thromboembolism in diabetic patients: a nested case-control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21 (1): 2. doi: 10.1186/s12933-021-01432-1.
29. Gariani K, Mavranakas T, Combescurie C, Perrier A, Marti C. Is diabetes mellitus a risk factor for venous thromboembolism? A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Eur J Intern Med.* 2016; 28: 52-58. doi: 10.1016/j.ejim.2015.10.001.
30. Phasha MN, Soma P, Bester J, Pretorius E, Phulukdaree A. Factor XIII-A Val34Leu and Tyr204Phe variants influence clot kinetics in a cohort of South African type 2 diabetes mellitus patients. *Gene.* 2022; 834: 146637. doi: 10.1016/j.gene.2022.146637.
31. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med.* 2007; 262 (2): 157-172. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x.
32. Tripodi A, Branchi A, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability in patients with type 2 diabetes mellitus detected by a thrombin generation assay. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31 (2): 165-172. doi: 10.1007/s11239-010-0506-0.
33. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol.* 2019; 4 (2): 163-173. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4537.
34. Blondon M, Wiggins KL, McKnight B, et al. The association of smoking with venous thrombosis in women. A population-based, case-control study. *Thromb Haemost.* 2013; 109 (5): 891-896. doi: 10.1160/TH12-10-0732.
35. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *J Thromb Haemost.* 2012; 10 (10): 2068-2074. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04880.x.
36. Mi Y, Yan S, Lu Y, Liang Y, Li C. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (32): e4495. doi: 10.1097/MD.0000000000004495.
37. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013; 10 (9): e1001515. doi: 10.1371/journal.pmed.1001515.
38. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J.* 2003; 79 (930): 195-199; quiz 198-200. doi: 10.1136/pmj.79.930.195.
39. Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, et al. Abdominal obesity is essential for the risk of venous thromboembolism in the metabolic syndrome: the Tromso study. *J Thromb Haemost.* 2009; 7 (5): 739-745. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03234.x.
40. Schafer K, Konstantinides S. Adipokines and thrombosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011; 38 (12): 864-871. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05589.x.
41. Wassink AM, Olijhoek JK, Visseren FL. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37 (1): 8-17. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01755.x.
42. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005; 96 (9): 939-949. doi: 10.1161/01.RES.0000163635.62927.34.
43. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994; 369 (6475): 64-67. doi: 10.1038/369064a0.
44. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 1998; 24 (4): 367-379. doi: 10.1055/s-2007-996025.
45. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* 2016; 41 (1): 154-164. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.
46. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005; 293 (19): 2352-2361. doi: 10.1001/jama.293.19.2352.
47. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in

- patients with common thrombophilia: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2006; 166 (7): 729-736. doi: 10.1001/archinte.166.7.729.
48. Li X, Cui L, Li Y, et al. Prevalence and geographical variation of Factor V Leiden in patients with cerebral venous thrombosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (8): e0203309. doi: 10.1371/journal.pone.0203309.
 49. Rehak M, Rehak J, Muller M, et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2008; 99 (5): 925-929. doi: 10.1160/TH07-11-0658.
 50. De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med*. Dec 2010; 5 (6): 487-494. doi: 10.1007/s11739-010-0413-6.
 51. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost*. 2005; 3 (2): 305-311. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.01117.x.
 52. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *European journal of epidemiology*. 2013; 28 (8): 621-647. doi: 10.1007/s10654-013-9825-8.
 53. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996; 88 (10): 3698-3703.
 54. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med*. 2010; 38(2 Suppl): S3-S9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c9cbd9.
 55. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thrombosis and haemostasis*. 1998; 79 (4): 706-708.
 56. Gonzalez JV, Barboza AG, Vazquez FJ, Gandara E. Prevalence and Geographical Variation of Prothrombin G20210A Mutation in Patients with Cerebral Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0151607. doi: 10.1371/journal.pone.0151607.
 57. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA*. 2009; 301 (23): 2472-2485. doi: 10.1001/jama.2009.853.
 58. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Bonovas S, Kopterides P, Vaiopoulos G. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb Res*. 2008; 122 (6): 736-742. doi: 10.1016/j.thromres.2007.09.005.
 59. Zhang Q, Jin Y, Li X, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism - a meta-analysis and systematic review. *Vasa*. 2020; 49 (2): 141-146. doi: 10.1024/0301-1526/a000839.
 60. Folsom AR, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Aleksic N. Prospective study of fibrinolytic markers and venous thromboembolism. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56 (6): 598-603. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00052-0.
 61. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (3): CD010813. doi: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.
 62. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018; 168: 83-95. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.014.
 63. Amoozegar F, Ronksley PE, Sauve R, Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2015; 6: 7. doi: 10.3389/fneur.2015.00007.
 64. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014; 12 (5): 635-640. doi: 10.1111/jth.12528.
 65. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res*. 2020; 192: 40-51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.008.
 66. Godsland IF, Winkler U, Lidegaard O, Crook D. Occlusive vascular diseases in oral contraceptive users. *Epidemiology, pathology and mechanisms*. *Drugs*. 2000; 60 (4): 721-869. doi: 10.2165/00003495-200060040-00003.
 67. Kluff C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost*. 1997; 78 (1): 315-326.
 68. Fawer R, Dettling A, Weihs D, Welti H, Schelling JL. Effect of the menstrual cycle, oral contraception and pregnancy on forearm blood flow, venous distensibility and clotting factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 1978; 13 (4): 251-257. doi: 10.1007/BF00716359.

69. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thrombosis and haemostasis*. 2018; 118 (9): 1668-1678. doi: 10.1055/s-0038-1668523.
70. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (4): 458-464. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.
71. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012; 9 (7): e1001275. doi: 10.1371/journal.pmed.1001275.
72. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M, Investigators R. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2013; 131 (1): 24-30. doi: 10.1016/j.thromres.2012.10.007.
73. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (3): 529-535. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x.
74. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica*. 2008; 93 (2): 273-278. doi: 10.3324/haematol.11458.
75. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (3): 632-634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
76. Alkindi S, Dennison D, Pathare A. Arterial and venous thrombotic complications with thalidomide in multiple myeloma. *Arch Med Res*. 2008; 39 (2): 257-258. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.08.005.
77. Hirsh J. Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin. *Chest*. 2007; 131 (1): 275-257. doi: 10.1378/chest.06-2360.
78. Roopkumar J, Swaidani S, Kim AS, et al. Increased Incidence of Venous Thromboembolism with Cancer Immunotherapy. *Med (N Y)*. 2021; 2 (4): 423-434. doi: 10.1016/j.medj.2021.02.002.
79. Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (18): 3542; author reply 3543. doi: 10.1200/JCO.2003.99.046.
80. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (35): 4416-4426. doi: 10.1200/JCO.2012.42.4358.
81. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300 (19): 2277-2285. doi: 10.1001/jama.2008.656.
82. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, et al. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (2): 251-255. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02837.x.
83. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002; 100 (10): 3484-3488. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108.
84. Lyman GH, Khorana AA. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (29): 4821-4826. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3032.
85. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017; 130 (13): 1499-1506. doi: 10.1182/blood-2017-03-743211.
86. Blix K, Jensvoll H, Braekkan SK, Hansen JB. White blood cell count measured prior to cancer development is associated with future risk of venous thromboembolism—the Tromso study. *PLoS One*. 2013; 8 (9): e73447. doi: 10.1371/journal.pone.0073447.
87. Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost*. 2010; 8 (1): 114-120. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03680.x.
88. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005; 104 (12): 2822-2829. doi: 10.1002/cncr.21496.
89. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111 (10): 4902-4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
90. Pabinger I, Posch F. Flamethrowers: blood cells and cancer thrombosis risk. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014; 2014 (1): 410-417. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.410.
91. Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Hamostaseologie*. 2012; 32 (2): 95-104. doi: 10.5482/ha-1160.

92. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007; 110 (10): 2339-2346. doi: 10.1002/cncr.23062.
93. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013; 119(3): 648-655. doi: 10.1002/cncr.27772.
94. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost*. 2005; 93(2): 298-305. doi: 10.1160/TH04-08-0506.
95. Şabanoglu C. The secret enemy during a flight: Economy class syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2021; 25 (Suppl. 1): 13-17. doi: 10.5152/Anatol-JCardiol.2021.S106.
96. Philbrick JT, Shumate R, Siadaty MS, Becker DM. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2007; 22 (1): 107-114. doi: 10.1007/s11606-006-0016-0.
97. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2009; 151 (3): 180-190. doi: 10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00129.
98. Kuipers S, Schreijer AJ, Cannegieter SC, Buller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med*. 2007; 262 (6): 615-634. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01867.x.
99. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med*. 2006; 3 (8): e307. doi: 10.1371/journal.pmed.0030307.
100. Brar R, Saha PK. In-flight announcements and messages on safety leaflets may be useful to reduce the risk of deep vein thrombosis (DVT) during long distance air travel. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 33: 101515. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.101515.
101. Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, et al. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (22): 2771-2774. doi: 10.1001/archinte.163.22.2771.
102. Parkin L, Bell ML, Herbison GP, Paul C, Skegg DC. Air travel and fatal pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2006; 95 (5): 807-814.
103. MacCallum PK, Ashby D, Hennessy EM, et al. Cumulative flying time and risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2011; 155 (5): 613-619. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08899.x.
104. Kuipers S, Schreijer AJ, Cannegieter SC, Buller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med*. 2007; 262 (6): 615-634. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01867.x.
105. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (2): 295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
106. Bucci T, Menichelli D, Pignatelli P, Triggiani M, Violi F, Pastori D. Relationship of Antiphospholipid Antibodies to Risk of Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2019; 69 (2): 561-576. doi: 10.3233/JAD-181294.
107. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. Sep 27 2018; 379 (13): 1290. doi: 10.1056/NEJMc1808253.
108. Bucci T, Ames PRJ, Triggiani M, et al. Cardiac and vascular features of arterial and venous primary antiphospholipid syndrome. The multicenter ATHERO-APS study. *Thromb Res*. 2022; 209: 69-74. doi: 10.1016/j.thromres.2021.12.001.
109. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003; 101 (5): 1827-1832. doi: 10.1182/blood-2002-02-0441.
110. Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. *Blood*. 2007; 110 (4): 1178-1183. doi:10.1182/blood-2007-01-066043.
111. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2010; 8 (2): 237-242. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x.
112. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020; 105 (3): 562-572. doi: 10.3324/haematol.2019.221945.
113. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2017; 31 (6): 406-417. doi: 10.1016/j.blre.2017.07.006.
114. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. Complement activity and complement regula-

- tory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. 2020; 135 (4): 239-251. doi: 10.1182/blood.2019003863.
115. Tan M, Mos IC, Klok FA, Huisman MV. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Br J Haematol*. 2011; 153 (2): 168-178. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08578.x.
 116. Mazetto BM, Orsi FLA, Silveira SAF, et al. Residual Vein Thrombosis Echogenicity Is Associated to the Risk of DVT Recurrence: A Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24 (3): 477-482. doi: 10.1177/1076029617700997.
 117. Prandoni P. Risk factors of recurrent venous thromboembolism: the role of residual vein thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33 (5-6): 351-353. doi: 10.1159/000083827.
 118. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2002; 137 (12): 955-960. doi: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00008.
 119. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; doi: 10.1002/rth2.12439.
 120. Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50 (4): 814-821. doi: 10.1007/s11239-020-02235-z.
 121. Rashidi F, Barco S, Kamangar F, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: Prospective results from a multi-center study. *Thromb Res*. 2021; 198: 135-138. doi: 10.1016/j.thromres.2020.12.001.
 122. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020; 136 (11): 1342-1346. doi: 10.1182/blood.2020007938.
 123. Li P, Zhao W, Kaatz S, Latack K, Schultz L, Poisson L. Factors Associated With Risk of Postdischarge Thrombosis in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (11): e2135397. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397.
 124. Engelen MM, Vandenbriele C, Balthazar T, et al. Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization. *Semin Thromb Hemost*. 2021; 47 (4): 362-371. doi: 10.1055/s-0041-1727284.
 125. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
 126. Gianni P, Goldin M, Ngu S, Zafeiropoulos S, Geropoulos G, Giannis D. Complement-mediated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19: A review. *World J Exp Med*. 2022; 12 (4): 53-67. doi: 10.5493/wjem.v12.i4.53.
 127. Tudoran C, Velimirovici DE, Berceanu-Vaduva DM, Rada M, Voita-Mekeres F, Tudoran M. Increased Susceptibility for Thromboembolic Events versus High Bleeding Risk Associated with COVID-19. *Microorganisms*. 2022; 10 (9). doi: 10.3390/microorganisms10091738.
 128. The Lancet H. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (6): e425. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30151-4.
 129. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thrombosis and haemostasis*. 2020; 120 (6): 949-956. doi: 10.1055/s-0040-1710317.
 130. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012; 125 (17): 2092-2099. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467.
 131. Mahmoud SS, Esser M, Jain A. Thromboembolic events in pelvic and acetabulum fractures: a systematic review of the current literature on incidence, screening, and thromboprophylaxis. *Int Orthop*. 2022; 46 (8): 1707-1720. doi: 10.1007/s00264-022-05431-z.
 132. Giladi O, Steinberg DM, Peleg K, et al. Head trauma is the major risk factor for cerebral sinus-vein thrombosis. *Thromb Res*. 2016; 137: 26-29. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.035.
 133. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis and thrombosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2006; 36 (2): 104-107. doi:10.1016/j.bcmd.2005.12.008
 134. Lynch SF, Ludlam CA. Plasma microparticles and vascular disorders. *Br J Haematol*. 2007; 137 (1): 36-48. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06514.x.
 135. Horner D, Pandor A, Goodacre S, Clowes M, Hunt BJ. Individual risk factors predictive of venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization due to injury: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2019; 17 (2): 329-344. doi: 10.1111/jth.14367.
 136. Day SM, Reeve JL, Pedersen B, et al. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood*. 2005; 105 (1): 192-198. doi: 10.1182/blood-2004-06-2225.
 137. Martin D, Mantziari S, Demartines N, Hubner

- M, Group ESAS. Defining Major Surgery: A Delphi Consensus Among European Surgical Association (ESA) Members. *World J Surg.* 2020; 44 (7): 2211-2219. doi:10.1007/s00268-020-05476-4.
138. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019; 54 (3). doi: 10.1183/13993003.01647-2019.
 139. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003; 90 (3): 446-455. doi: 10.1160/TH03-03-0152.
 140. Nguyen NT, Hinojosa MW, Fayad C, et al. Laparoscopic surgery is associated with a lower incidence of venous thromboembolism compared with open surgery. *Ann Surg.* 2007; 246 (6): 1021-1027. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815792d8.
 141. Alizadeh RF, Sujatha-Bhaskar S, Li S, Stamos MJ, Nguyen NT. Venous thromboembolism in common laparoscopic abdominal surgical operations. *Am J Surg.* Dec 2017; 214 (6): 1127-1132. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.032.
 142. Kim JY, Khavanin N, Rambachan A, et al. Surgical duration and risk of venous thromboembolism. *JAMA Surg.* 2015; 150 (2): 110-117. doi: 10.1001/jamasurg.2014.1841.
 143. Mlodinow AS, Khavanin N, Ver Halen JP, Rambachan A, Gutowski KA, Kim JY. Increased anaesthesia duration increases venous thromboembolism risk in plastic surgery: A 6-year analysis of over 19,000 cases using the NSQIP dataset. *J Plast Surg Hand Surg.* 2015; 49 (4): 191-197. doi: 10.3109/2000656X.2014.981267.
 144. Kano D, Hu C, Thornley CJ, Cruz CY, Soper NJ, Preston JF. Risk factors associated with venous thromboembolism in laparoscopic surgery in non-obese patients with benign disease. *Surg Endosc.* 2022; doi: 10.1007/s00464-022-09361-0.
 145. Santana DC, Emara AK, Orr MN, et al. An Update on Venous Thromboembolism Rates and Prophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty in 2020. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56 (9) doi: 10.3390/medicina56090416.
 146. Albayati MA, Grover SP, Saha P, Lwaleed BA, Modarai B, Smith A. Postsurgical Inflammation as a Causative Mechanism of Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41 (6): 615-620. doi: 10.1055/s-0035-1556726.
 147. Scheres LJJ, Lijfering WM, Groenewegen NFM, et al. Hypertensive Complications of Pregnancy and Risk of Venous Thromboembolism. *Hypertension.* 2020; 75 (3): 781-787. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14280.
 148. Abdul Sultan A, West J, Stephansson O, et al. Defining venous thromboembolism and measuring its incidence using Swedish health registries: a nationwide pregnancy cohort study. *BMJ open.* 2015; 5 (11): e008864. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008864.
 149. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadas N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 132 (1): 4-10. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.054.
 150. Hwang HG, Lee JH, Bang SM. Incidence of Pregnancy-associated Venous Thromboembolism: Second Nationwide Study. *Thrombosis and haemostasis.* 2023; doi: 10.1055/a-2019-0607.
 151. Goulalou M, Noumegni S, de Moreuil C, et al. Venous Thromboembolism Associated with Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2023; 123 (3): 283-294. doi: 10.1055/s-0042-1760255.
 152. Day ISCFWT. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost.* 2014; 12 (10): 1580-1590. doi: 10.1111/jth.12698.
 153. Severinsen MT, Johnsen SP, Tjonneland A, Overvad K, Dethlefsen C, Kristensen SR. Body height and sex-related differences in incidence of venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Eur J Intern Med.* 2010; 21 (4): 268-272. doi: 10.1016/j.ejim.2010.03.013.
 154. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med.* 2004; 116 (7): 435-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.020.155.
 155. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013; 126 (9): 832 e13-21. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.024